



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2024-0163084  
(43) 공개일자 2024년11월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07K 16/32 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 39/39558 (2013.01)  
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7031992
- (22) 출원일자(국제) 2023년03월10일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년09월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2023/064143
- (87) 국제공개번호 WO 2023/178019  
국제공개일자 2023년09월21일
- (30) 우선권주장  
63/269,326 2022년03월14일 미국(US)

- (71) 출원인  
제넨테크, 인크.  
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우  
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1  
에프. 호프만-라 로슈 아게  
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자  
아이저, 다니엘  
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호  
프만-라 로슈 아게 씨/오  
하프너, 마르 앙투안  
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코  
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 씨/오  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **유방암에 대한 복합 요법**

(57) 요약

본 출원은 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하기 위한 복합제를 개시한다. 이러한 복합제는 페르투주맵과 트라스투주맵(예를 들어, 페르투주맵과 트라스투주맵의 고정 용량 복합제, PH FDC) 및 기레데스트란트를 포함한다. 한 실시형태에서, 상기 복합제는 아베마시클립 또는 팔보시클립과 같은 CDK4/6 억제제를 추가로 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 31/437* (2013.01)  
*A61K 31/506* (2013.01)  
*A61K 31/519* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07K 16/32* (2013.01)  
*A61K 2039/505* (2013.01)  
*A61K 2039/507* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2023.05)

(72) 발명자

**헤손, 사라 루이즈**

영국 에이엘7 1티더블유 웰윈 가든 시티 샐리어 파크 팔콘 웨이 6 헥사곤 플레이스 로슈 프로덕츠 리미티드 씨/오

**메트칼프, 시에라**

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 씨/오

**니칸잠, 미나**

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 씨/오

**포페, 라프**

스위스 4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게 씨/오

**레스투시아, 엘레오노라**

스위스 4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게 씨/오

**쉬브헤어, 마헤쉬 라탄랄**

영국 에이엘7 1티더블유 웰윈 가든 시티 샐리어 파크 팔콘 웨이 6 헥사곤 플레이스 로슈 프로덕츠 리미티드 씨/오

**주, 정**

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 씨/오

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법으로서, 페르투주맙, 트라스투주맙 및 기레데스트란트의 복합제를 유방암 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 페르투주맙과 트라스투주맙은 페르투주맙과 트라스투주맙의 고정 용량 복합제(PH FD C)로 투여되는 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 유방암은 진행성 유방암인 방법.

#### 청구항 4

제4항에 있어서, 진행성 유방암은 국소 진행성의 절제 불가능한 유방암 또는 전이성 유방암인 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 복합제를 이용한 치료가 기레데스트란트를 이용하지 않고 페르투주맙과 트라스투주맙을 이용한 치료 보다 더 효과적인 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 복합제는 유도 요법 후 유지 요법으로 투여되는 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 유도 요법은 페르투주맙과 트라스투주맙 및 탁산을 이용한 환자의 치료를 포함하는 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 유도 요법은 페르투주맙과 트라스투주맙 고정 용량 복합제(PH FDC) 및 파클리탁셀 또는 도세탁셀의 복합제를 유방암 치료에 효과적인 양으로 4 내지 8주기 포함하는 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 파클리탁셀은 각 21일 주기의 1일차, 8일차 및 15일차에  $80 \text{ mg/m}^2$ 의 용량으로 정맥 내 투여되고, 도세탁셀은 각 21일 주기의 1일차에  $75 \text{ mg/m}^2$ 의 용량으로 정맥 내 투여되고, 초기 용량에 대한 내약성이 우수한 경우, 도세탁셀 용량을  $100 \text{ mg/m}^2$ 까지 증량시키는 방법.

#### 청구항 10

제6항에 있어서, 유지 요법은 21일 주기의 1일차에 PH FDC의 피하 투여와 복합하여 21일 주기의 1-21일차에  $30 \text{ mg}$ 의 기레데스트란트를 매일 한 번 경구 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 11

제2항에 있어서, 기레데스트란트와 PH FDC의 복합제를 이용한 치료는 PH FDC 단독보다 무진행 생존 기간(PFS)을 연장시키는 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 기레데스트란트와 PH FDC의 복합제를 이용한 치료는 PFS 중앙값을 PH FDC 단독으로부터 얻은 PFS 중앙값에 비해 4.5개월 이상 증가시키는 방법.

**청구항 13**

제2항에 있어서, PH FDC는 1200 mg 페르투주맙과 600 mg 트라스투주맙을 포함하는 로딩 용량 FDC에 이어 600 mg 페르투주맙과 600 mg 트라스투주맙을 포함하는 유지 용량 FDC로서 피하 투여되는 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, PH FDC는 3주 주기의 1일차에 투여되는 방법.

**청구항 15**

제13항 또는 제14항에 있어서, 로딩 용량 FDC는 추가로 30,000 단위의 히알루로니다제를 포함하고, 유지 용량 FDC는 추가로 20,000 단위 히알루로니다제를 포함하는 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 기레데스탄트는 3주 또는 4주 주기로 매일 한 번 30 mg의 용량으로 경구 투여되는 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 CDK4/6 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립을 포함하는 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 팔보시클립은 28일 주기 동안 1 내지 21일차 동안 매일 125 mg의 용량으로 경구 투여되는 방법.

**청구항 20**

제17항에 있어서, CDK4/6 억제제는 아베마시클립을 포함하는 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 아베마시클립은 21일 주기 동안 하루에 두 번 150 mg의 용량으로 경구 투여되는 방법.

**청구항 22**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 트라스투주맙 치료 및 HER2-ADC 치료 중에 질환 진행이 있었던 방법.

**청구항 23**

진행성 유방암을 가진 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법으로서, 다음을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법:

- a. 페르투주맙과 트라스투주맙 고정 용량 복합제(PH FDC) 및 도세탁셀 또는 파클리탁셀의 복합제를 유방암 치료에 효과적인 양으로 4 내지 8주기 포함하는 유도 요법, 이어서:
- b. 기레데스트란트와 PH FDC의 복합제를 유방암 치료에 효과적인 양으로 포함하는 유지 요법.

**청구항 24**

진행성 유방암을 가진 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법으로서, 페르 투주맙과 트라스투주맙 고정 용량 복합제(PH FDC), 기레데스트란트, 및 팔보시클립의 복합제를 진행성 유방암 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 25**

진행성 유방암을 가진 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법으로서, 페르 투주맙과 트라스투주맙 고정 용량 복합제(PH FDC), 기레데스트란트, 및 아베마시클립의 복합제를 진행성 유방암 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

**우선권 주장**

본 출원은 2022년 3월 14일에 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 63/269,326에 대한 우선권을 주장하며, 이 가특허 출원 내용은 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

**서열 목록**

본 출원에는 XML 형식으로 전자적으로 제출되었고 본원에서 그 전체가 참고로 포함된 서열 목록이 포함되어 있다. 2023년 2월 22일에 생성된 상기 XML 사본의 파일명은 P37389-WO.xml 이고 크기는 12,228바이트이다.

**발명의 분야**

본 발명은 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 위한 복합 요법에 관한 것이다. 이러한 복합제는 페르투주맙과 트라스투주맙(예를 들어, 페르투주맙과 트라스투주맙의 고정 용량 복합제, PH FDC) + 기레데스트란트를 포함하고, 임의로 CDK4/6 억제제(예를 들어, 아베마시클립 또는 팔보시클립)를 추가로 포함한다.

**배경 기술**

**발명의 배경**

**페르투주맙(PERJETA®)**

페르투주맙은 다음을 위해 정맥 주입으로 투여되는 HER2/neu 수용체 길항제이다:

- 이전에 전이성 질환에 대한 항-HER2 요법 또는 화학요법을 받지 않았던 HER2 양성 전이성 유방암(MBC) 환자의 치료를 위해 트라스투주맙 및 도세탁셀과 복합하여 사용.

- 트라스투주맙 및 화학요법과 복합하여 다음으로서 사용:

- 초기 유방암에 대한 완전한 치료 요법의 일부로서, HER2 양성, 국소 진행성, 염증성 또는 초기 유방암(직경 2cm 초과 또는 림프절 양성) 환자의 신보조 치료.

- 재발 위험이 높은 HER2 양성 초기 유방암 환자의 보조 치료.

**트라스투주맙(HERCEPTIN®)**

트라스투주맙은 다음을 위해 정맥 주입으로 투여되는 HER2/neu 수용체 길항제이다:

- HER2 과발현 유방암의 치료.

- HER2 과발현 전이성 위암 또는 위식도 접합부 선암종의 치료.

**제조합 히알루로니다제 인간 주사제(HYLENEX®)**

제조합 히알루로니다제 인간 주사제는 피하 수액 투여에 의해 투여되는 조직 투과성 조절제이며, 다음 용도로 사용된다:

- 수분 공급을 위한 피하 수액 투여

- 다른 주사 약물의 분산 및 흡수를 증가

- [0022] - 방사선 불투과성 제제의 흡수를 개선하기 위한 피하 요로조영술
- [0023] 트라스투주맙과 히알루로니다제-오이스크(HERCEPTIN HYLECTA™)
- [0024] 트라스투주맙 및 히알루로니다제-오이스크는 HER2/neu 수용체 길항제인 트라스투주맙과 엔도글리코시다제인 재조합 인간 히알루로니다제의 복합제이며, 성인에게 다음 용도로 사용된다:
- [0025] - HER2 과발현 유방암의 치료.
- [0026] 페르투주맙과 트라스투주맙 고정 용량 복합제(PH FDC, PHESGO™)
- [0027] PH FDC (PHESGO™)는 페르투주맙과 트라스투주맙, HER2/neu 수용체 길항제, 엔도글리코시다제인 히알루로니다제의 복합제이며, 다음 용도로 사용된다:
- [0028] 화학요법과 복합하여 다음 용도로 사용:
- [0029] - 초기 유방암에 대한 완전한 치료 요법의 일부로서, HER2 양성, 국소 진행성, 염증성 또는 초기 유방암(직경 2cm 초과 또는 림프절 양성) 환자의 신보조 치료.
- [0030] - 재발 위험이 높은 HER2 양성 초기 유방암 환자의 보조 치료.
- [0031] - 이전에 전이성 질환에 대한 항-HER2 요법 또는 화학요법을 받지 않았던 HER2 양성 전이성 유방암(MBC) 환자의 치료를 위해 도세탁셀과 복합하여 이용.
- [0032] PH FDC SC는 US 2018/0296470 A1, US 2021/0403599 A1 및 WO 2022/013189 A1에 공개되어 있다.
- [0033] 아도-트라스투주맙 엠탄신
- [0034] 정맥 주사용 아도-트라스투주맙 엠탄신은 HER2 표적 항체 및 미세소관 억제제 접합체이며, 단일 제제로서 다음 용도로 사용된다:
- [0035] - 이전에 트라스투주맙과 탁산을 별도로 또는 복합하여 투여받은 HER2 양성 전이성 유방암 환자의 치료. 환자는 다음 중 하나를 가져야 한다:
  - [0036] o 전이성 질환에 대한 사전 치료를 받았거나
  - [0037] o 보조 요법 동안 또는 이의 완료 후 6개월 이내에 질환이 재발.
- [0038] - 신보조 탁산 및 트라스투주맙 기반 치료 후 침습적 질환이 잔류하는 HER2 양성 초기 유방암 환자의 보조 치료.
- [0039] 기레테스트란트
- [0040] 기레테스트란트는 강력한 경구 생물학적 이용 가능 ER 길항제이자 ER 분해 유도제로, 낮은 나노몰 농도로 ER에 결합하는 에스트로겐과 경쟁한다. 이는 ER 양성 진행성 유방암(ABC) 환자와 초기 유방암(EBC) 환자의 치료를 위한 새로운 내분비 치료법(ET)으로서 개발 중에 있다(Liang 외, J Med Chem. 64:11841-56(2021)). 기레테스트란트는 풀메스트란트, 타목시펜 및 현재 개발 중인 다른 경구 SERD에 비해 효능이 더 높다(Liang 외).
- [0041] 기레테스트란트는 야생형 및 돌연변이 ER의 리간드 결합 도메인(LBD)에 경쟁적으로 결합해 나노몰 역가로 에스트로겐의 효과를 길항한다. 기레테스트란트는 결합 시 ER LBD에 대한 비활성 형태를 유도하는데, 이는 공동 활성화제 펩타이드의 변위를 통해 측정된다. 기레테스트란트의 작용 기전에는 직접적인 길항제 특성 외에도 프로테아좀 매개 분해를 통해 ER 단백질 수치를 감소시키는 것이 포함된다. ER 분해는 ER 신호전달을 완전히 억제할 수 있다고 가정되는데, 이러한 억제는 부분적 효능작용(agonism)을 나타내는 타목시펜과 같은 1세대 ER 치료제에서는 달성되지 않는다. 기레테스트란트는 ER에서 임상적으로 관련 있는 돌연변이를 발현하도록 설계된 세포를 포함하여 시험관 내에서 여러 ER 양성 BC 세포주의 증식을 강력하게 억제한다.
- [0042] 1상 연구(연구 G039932)에서, 기레테스트란트 단일 요법은 권장 2상 용량인 매일 30 mg에서 유망한 임상 활성 징후를 보였으며 이전에 치료받은 ER 양성, HER2 음성 ABC 환자에게 안전했다(Jhaveri 외, J Clin Oncol 39(15 suppl):1017 (2021)).
- [0043] 2상 무작위 coopERA 연구(연구 W042133)에서, 신보조 기레테스트란트가 ER 양성, HER2 음성 EBC 환자에서 Ki67 억제 및 완전한 세포 주기 정지를 달성하는 데 있어 아나스트로졸보다 우수한 것으로 입증되었다(Hurvitz 외, Ann Oncol 2021;32:S1285-6 (2021)).

- [0044] 항-HER2 항체 요법과 복합된 내분비 요법(ET)을 평가하는 연구에는 다음이 포함된다: Witters 외, Breast Cancer Res Treat. 42:1-5 (1997); Kunisue 외, Br J Cancer. 82:46-51 (2000); Kaufman 외, J Clin Oncol. 27:5529-37 (2009); Leary 외, Clin Cancer Res. 16:1486-97 (2010); Schwartzberg 외, Oncologist. 15(2):122-9 (2010) Erratum in: Oncologist. 15(3):327 (2010); Wang 외, Breast Cancer Res. 13(6):R121 (2011); Huober 외, Breast. 21:27-33 (2012); Rimawi 외, J Clin Oncol. 36:2826-35 (2018); 및 Metzger 외, Cancer Res 79 (4\_Supplement): OT3-02-07 (2019). 이 연구에서는 새로운 경구 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)인 기레데스트란트를 페르투주맵 및 트라스투주맵을 복합 투여한 경우의 안전성과 효능을 평가하지 않았다.
- [0045] NCT04802759 (최초 게시: 2021년 3월 17일, 최종 업데이트 게시: 2022년 2월 7일)는 유방암 환자를 대상으로 한 1b/2상, 오픈-라벨, 다기관, 무작위 우산형 연구이다. 코호트 1은 1차 또는 2차 치료 세팅에서 사이클린 의존성 키나제 4/6 억제제(CDK4/6i, 예를 들어, 팔보시클립 또는 아베마시클립)로 치료를 받는 동안 또는 치료 후 질환이 진행된 수술 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 에스트로겐 수용체(ER) 양성, HER2 음성 유방암 환자를 대상으로 한다. 코호트 2는 트라스투주맵-및-탁산- 그리고 아도-트라스투주맵 엠탄신-기반 요법들에 대해 이전에 질환 진행이 있는, 수술 불가능한 국소 진행성 또는 전이성, ER 양성, HER2 양성 유방암을 대상으로 한다. 코호트 2에는 기레데스트란트 + PH FDC, 기레데스트란트 + PH FDC + 아베마시클립, 기레데스트란트 + PH FDC + 팔보시클립을 평가하는 군들이 포함된다.
- [0046] ER 양성, HER2 양성 유방암에 대한 요법
- [0047] HER2 양성 BC에서의 ER 발현은 ER 음성, HER2 양성 BC와 비교해 다소 독특한 생물학적 특징을 보인다: ER 양성, HER2 양성 BC로 진단받은 환자는 증식성이 더 낮은 종양을 가지고 있으며, HER2 유전자 증폭이 더 낮고, 항-HER2 요법들을 사용한 화학요법에 대한 반응률이 더 낮다. Baselga 외, N Engl J Med. 366:109-19 (2012); Gianni 외, Lancet Oncol. 13:25-32 (2012); Schneeweiss 외, Ann Oncol. 24:2278-84. Epub 2013 May 22; Loi 외, JAMA Oncol. 2:1040-7 (2016).
- [0048] HER-패밀리와 ER 간의 양방향 크로스-토크는 세포 수준에서 완전히 특성화되었으며, 여기서 두 수용체 중 하나만의 억제는 다른 하나의 상향 조절과 관련되어 궁극적으로 요법에 대한 내성을 초래한다(Cortes 외, Nat Rev Clin Oncol. 8:307-11 (2011)). PERTAIN(연구 MO27775) 또한 ET와 함께 이중 HER2 차단 유익한 효과를 입증했는데; 트라스투주맵(PH) + 아로마타제 억제제(AI)에 페르투주맵을 추가한 경우 트라스투주맵 + AI 단독의 경우 보다 무진행 생존 기간(PFS)이 개선되고 내약성이 우수한 것으로 나타났다(Rimawi 외, J Clin Oncol. 2018;36:2826-35 (2018)).
- [0049] ER 양성, HER2 양성 ABC 환자는 ER 경로에 더 강하게 의존하는 ER 음성, HER2 양성 질환에 비해 루멘 BC 하위 유형을 갖는 것으로 더 자주 식별되며 화학요법 + 항-HER2 요법 노출 시 내재적인 분자 하위 유형이 HER2가 풍부한 BC에서 루멘 BC로 이동/증가된 우세를 자주 경험한다(Perou 외, Nature. 406:747-52 (2000); Carey 외, J Clin Oncol. 2016; 34:542-9. Epub 2015 Nov 2; Cejalvo 외, Ann Oncol. 28(suppl\_5): v595-v604 (2017); Braso-Maristany 외, Nat Commun.11:385 (2020).
- [0050] ER 양성, HER2 양성 BC 환자는 3상 시험의 탐색적 분석에서 트라스투주맵 및 라파티닙을 복합할 때 향상된 내분비 요법 파트너들로부터 이점을 얻을 수 있는 것으로 나타났다. Lambertini 외, Breast Cancer Res Treat. 177:103-14. Epub 2019 May 27.
- [0051] ER 양성, HER2 양성 ABC, 폴베스트란트 및 아나스트로졸에 대한 사용 가능한 유지 요법은 Robertson 외, Breast Cancer Res Treat. 136:503-11. Epub 2012 Oct 13; Ellis 외, J Clin Oncol. 33:3781-7 (2015); 및 Robertson 외, Lancet. 388:2997-3005 (2016)에 보고되어 있다.
- [0052] 조기 진단 및 완치적 복합 치료법의 발전에도 불구하고 일부 환자는 여전히 전이성 재발을 경험하거나 "신생" 전이성 유방암(MBC)을 나타낼 수 있다. 이러한 상황에서, 아직 치료제가 없기 때문에 치료의 주요 목표는 삶의 질을 개선하고 환자의 생존 기간을 연장하는 것이다(Cardoso 외, Ann Oncol. 31:1623-49 (2020)). 따라서 ER 양성, HER2 양성 ABC 환자의 PFS와 기타 생존 평가변수들을 연장시키는, 더 나은 이익/위험 프로필을 가진 치료법에 대한 필요성이 계속 존재한다.

**발명의 내용**

- [0053] 발명의 요약

- [0054] 한 양상에서, 본 발명은 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 페르투주맙, 트라스투주맙 및 기레데스트란트의 복합제를 유방암 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0055] 또 다른 양상에서, 본 발명은 진행성 유방암을 가진 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 다음을 환자에게 투여하는 것을 포함한다:
- [0056] a. 페르투주맙과 트라스투주맙 고정 용량 복합제(PH FDC) 및 도세탁셀 또는 파클리탁셀의 복합제를 유방암 치료에 효과적인 양으로 4 내지 8주기 포함하는 유도 요법, 이어서:
- [0057] b. 기레데스트란트와 PH FDC의 복합제를 유방암 치료에 효과적인 양으로 포함하는 유지 요법.
- [0058] 또한 또 다른 양상에서, 본 발명은 진행성 유방암을 가진 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 페르투주맙과 트라스투주맙 고정 용량 복합제(PH FDC), 기레데스트란트, 및 팔보시클립의 복합제를 진행성 유방암 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0059] 추가 양상에서, 본 발명은 진행성 유방암을 가진 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 페르투주맙과 트라스투주맙 고정 용량 복합제(PH FDC), 기레데스트란트, 및 아베마시클립의 복합제를 진행성 유방암 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0060] 위의 방법 중 어느 하나의 특정 실시형태에서:
- [0061] - 페르투주맙과 트라스투주맙은 페르투주맙과 트라스투주맙의 고정 용량 복합제(PH FDC)로 투여되고;
- [0062] - 유방암은 국소 진행성의 절제 불가능한 유방암 및/또는 전이성 유방암을 포함하는 진행성 유방암이고;
- [0063] - 이러한 복합제를 이용한 치료는 기레데스트란트를 이용하지 않고 페르투주맙과 트라스투주맙을 이용한 치료나 기레데스트란트를 이용하지 않고 PH FDC와 팔보시클립 또는 아베마시클립을 이용한 치료보다 효과적이고;
- [0064] - 이러한 복합제는 유도 요법 후 유지 요법으로 투여되고;
- [0065] - 이러한 복합제는 또한 CDK4/6 억제제, 예를 들어, 팔보시클립 또는 아베마시클립을 추가로 포함하는데, 예를 들어, 환자가 이전 HER2 요법에서 진행이 있었던 경우, 예를 들어, 환자가 트라스투주맙 치료 및 HER2 항체 약물 접합체(ADC) 치료(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 ADC 또는 트라스투주맙 데룩스테칸 ADC 포함)에서 이전에 질환 진행이 있었던 경우이다.

**도면의 간단한 설명**

- [0066] **도면의 간단한 설명**
- 도 1A 및 1B는 페르투주맙 경쇄(도 1A; 서열 번호 1) 및 중쇄(도 1B; 서열 번호 2)의 아미노산 서열을 보여준다. CDR은 굵은 글씨로 표시되었다. 탄수화물 모이어티는 중쇄의 Asn 299에 부착되어 있다. 가변 경쇄 도메인(서열 번호 5)과 가변 중쇄 도메인(서열 번호 6)의 경계는 화살표로 표시하였다.
- 도 2A 및 2B는 각각 트라스투주맙 경쇄(도 2A; 서열 번호 3) 및 중쇄(도 2B; 서열 번호 4)의 아미노산 서열을 보여준다. 가변 경쇄 도메인(서열 번호 7)과 가변 중쇄 도메인(서열 번호 8)의 경계는 화살표로 표시하였다.
- 도 3은 실시예 1의 성장률(GR) 방법을 사용하여 평가한, 기레데스트란트에 의한 ER 억제 및/또는 트라스투주맙과 페르투주맙의 복합에 의한 HER2 억제의 시험관 내 항증식 활성을 나타낸다. 대조 조건에서의 성장률(GR)은 1로 설정되며; 성장률이 낮을수록 항증식 효과가 더 커진다. 개개의 점들은 기레데스트란트 0.3 μM, 트라스투주맙 및 페르투주맙 30 μM에서의 GR 값을 반영한다.
- 도 4는 실시예 2(Morpheus 유방암)에서 PH FDC + 기레데스트란트 ± CDK4/6 억제제 복합 요법 시험에 대한 연구 개요를 보여준다.
- 도 5는 실시예 3(heredERA)에서 PH FDC와 기레데스트란트 복합 요법 시험에 대한 연구 개요를 보여준다. ABC=진행성 유방암; AI=아로마타제 억제제; CR=완전 반응; ER=에스트로겐 수용체; ET=내분비 요법; LHRHa=황체형성호르몬-방출 호르몬 효능제; LVEF=좌심실 박출물; R=무작위 배정; PD=진행성 질환; SD=안정한 질환. 연구자의 재량으로 표준 치료법에 따라 도세탁셀 또는 파클리탁셀을 투여한다. 환자는 최소 4주기의 유도 요법을 완료해야 한다(해당되는 경우 연구 등록 전에 받은 주기도 포함). 연구자의 재량에 따라, 6회의 유도 요법 주기에 내약성

이 있고 진행성 질환(PD)을 경험하지 않는 참가자에게는 최대 2주기, 최대 8주기까지 추가 주기가 제공될 수 있다. 연구자가 선택한 선택적 내분비 요법(ET)은 표준 치료에 따라 허용된다(ET에는 아로마타제 억제제 또는 타목시펜 ± LHRHa 또는 생식선 절제술이 포함될 수 있음). 폐경 전 및 폐경 전후의 여성과 모든 남성은 28일마다, 그리고 1차 기레데스트란트 투여 28일 전까지 LHRHa를 투여받는다. 또는 폐경 전 또는 폐경 전후의 여성은 양측 난소 절제술을 통해 치료할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0067]

**바람직한 실시형태들의 상세한 설명**

[0068]

**I. 정의**

[0069]

**약어**

ABC	진행성 유방암
ADA	항약물 항체
AI	아로마타제 억제제
BC	유방암
CBR	임상적 이익률
CHF	울혈성 심부전
CR	완전 반응
DCR	질환 조절률
DOR	반응 기간
ECHO	심초음파
ECOG	동부 협력 종양 학회
ER	에스트로겐 수용체
ET	내분비 요법
FFPE	포르말린 고정, 파라핀 포매
GHS/QoL	전반적 건강 상태/ 삶의 질
HER2	HER2, 인간 상피 성장 인자 수용체 2
HR	위험 비
IHC	면역조직화학
ISH	제자리 부합법
LHRHa	황체형성호르몬-방출 호르몬 효능제
LVEF	좌심실 박출률
LVSD	좌심실 수축 기능 장애
MBC	전이성 유방암
MUGA	다중 게이트 획득
NCI CTCAE	국립 암 연구소의 이상 반응에 대한 공통 용어 기준
NYHA	뉴욕 심장 협회
ORR	객관적 반응률
OS	전체 생존 기간
PD	진행성 질환
PFS	무진행 생존 기간
PH	페르투주맵과 트라스투주맵
PK	약동학
PO	구강; 경구로
PR	부분 반응

[0070]

Q3W	3 주 마다
QD	매일
RECIST	고형 종양의 반응 평가 기준
SARS-CoV-2	중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2
SC	피하
SD	안정한 질환
SERD	선택적 에스트로겐 수용체 분해제
SERM	선택적 에스트로겐 수용체 조절제

[0071] 본 명세서에서의 목적을 위해 "페르투주맵"은 서열 번호 5의 가변 경쇄 아미노산 서열과 서열 번호 6의 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체를 지칭한다. 한 실시형태에서, 페르투주맵은 온전한 IgG1 항체를 포함한다. 한 실시형태에서, 페르투주맵은 서열 번호 1의 경쇄 아미노산 서열과 서열 번호 2의 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시형태에서, 페르투주맵은 재조합 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에 의해 생산된다.

[0072] 본 명세서에서의 목적을 위해 "트라스투주맵"은 서열 번호 7의 가변 경쇄 아미노산 서열과 서열 번호 8의 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체를 지칭한다. 한 실시형태에서, 트라스투주맵은 온전한 IgG1 항체를 포함한다. 한 실시형태에서, 트라스투주맵은 서열 번호 3의 경쇄 아미노산 서열과 서열 번호 4의 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시형태에서, 트라스투주맵은 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에 의해 생산된다.

[0073] 본 명세서에서 사용되는 "페르투주맵과 트라스투주맵 고정 용량 복합제" 또는 "PH FDC"는 고정 용량의 페르투주맵과 고정 용량의 트라스투주맵 및, 선택적으로, 재조합 인간 히알루로니다제(rHuPH20)를 포함하는 바로 사용 가능한 복합 제형을 지칭한다. PH FDC는 피하 주사로 투여된다.

[0074] "로딩 용량 FDC"는 페르투주맵 1200 mg과 트라스투주맵 600 mg, 그리고, 선택적으로 rHuPH20 30,000 단위를 포함하는 초기 용량 FDC를 지칭한다. 예시적인 로딩 용량 제형은 다음을 포함한다: 페르투주맵(용량: 1200 mg; 농도: 80 mg/mL); 트라스투주맵(용량: 600 mg; 농도: 40 mg/mL); rHuPH20(농도: 2000 U/mL); pH: 5.5; 20 mM L-히스티딘/HCl; 트레할로스: 70 mM; 수크로스: 133 mM; 폴리소르베이트 20(PS20): 0.04% (0.4 mg/mL); 10 mM 메티오닌; 공칭 충전 부피 15 mL; 바이알: 20 mL/20mm.

[0075] "유지 용량 FDC"는 페르투주맵 600 mg과 트라스투주맵 600 mg, 그리고, 선택적으로, rHuPH20 20,000 단위를 포함하는 유지 용량 FDC를 지칭한다. 예시적인 유지 용량 제형은 다음을 포함한다: 페르투주맵(용량: 600 mg; 농도: 60 mg/mL); 트라스투주맵(용량: 600 mg; 농도: 60 mg/mL); rHuPH20(농도: 2000 U/mL); pH: 5.5; 20 mM L-히스티딘/HCl; 트레할로스: 105 mM; 수크로스: 100 mM; 폴리소르베이트 PS20: 0.04% (0.4 mg/mL); 10 mM 메티오닌; 공칭 충전 부피: 10 mL; 바이알: 15 mL/20 mm.

[0076] "내분비 요법" 또는 "ET"는 신체의 호르몬 생성 능력을 차단하거나 유방암 세포에 대한 호르몬의 효과를 방해하여 호르몬에 민감한 종양의 성장을 늦추거나 멈추는 요법을 지칭한다. ET 약물의 예로는 다음이 있다: 아나스트로졸, 엑세메스탄, 및 레트로졸과 같은 아로마타제 억제제(AI); 타목시펜, 랄록시펜, 토레미펜, 및 기레데스트란트와 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM); 풀베스트란트, 토레미펜, 및 기레데스트란트와 같은 에스트로겐 수용체 길항제; 고세렐린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 트립토텔린 파모에이트와 같은 황체형성 호르몬-방출 호르몬 효능제(LHRHa). 본 발명의 바람직한 ET는 기레데스트란트이다.

[0077] 본 명세서에서의 목적을 위해 "기레데스트란트" 또는 "GDC-9545"는 다음 구조를 가지며:



[0078]

[0079] 화학명 3-((1R,3R)-1-(2,6-디플루오로-4-((1-(3-플루오로프로필)아제티딘-3-일)아미노)페닐)-3-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-2H-피리도[3,4-b]인돌-2-일)-2,2-디플루오로프로판-1-올을 가지는 화합물을 지칭하며,

약학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다. 한 실시형태에서, 기레데스트란트는 타르트레이트염이다. 본 명세서에서 사용되는 "기레데스트란트"는 기레데스트란트의 유리 염기 및 약학적으로 허용되는 염(이의 타르트레이트 염을 포함)을 지칭한다. 기레데스트란트는 GDC-9545로도 알려져 있다.

- [0080] "탁산"은 세포 분열을 억제하고 미세소관에 간섭하는 화학요법제이다. 탁산의 예로는 파클리탁셀(TAXOL®; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ); 크레모포어가 없고 알부민-조작된 나노입자 제형의 파클리탁셀 또는 나브-파클리탁셀(ABRAXANE™; American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois); 그리고 도세탁셀(TAXOTERE®; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)이 있다. 한 실시형태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 한 실시형태에서, 탁산은 도세탁셀이다.
- [0081] "CDK4/6 억제제"는 CDK4 및/또는 CDK6 세포 주기 경로를 표적으로 하는 사이클린 의존성 키나제(CDK) 억제제이다. 이러한 억제제의 예로는 아베마시클립(VERZENIO®), 팔보시클립(IBRANCE®), 및 리보시클립(KISQALI®)이 있다.
- [0082] "아베마시클립"은 CDK4 및 CDK6를 특이적으로 억제하며, 화학 구조: 2-피리미딘아민, N-(5-((4-에틸-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-5-플루오로-4-(4-플루오로-2-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일)을 포함한다.
- [0083] "팔보시클립"은 CDK4 및 CDK6를 선택적으로 억제하며, 화학 구조: 6-아세틸-8-사이클로펜틸-5-메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 포함한다.
- [0084] 용어 "암"은 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 병태를 지칭한다.
- [0085] "진행성" 암은 국소 침습("국소 진행성") 또는 전이("전이성")를 통해 원래 부위 또는 장기 밖으로 퍼진 암이다. 따라서 "진행성" 암이라는 용어에는 국소 진행성 질환과 전이성 질환이 모두 포함된다.
- [0086] "국소 진행성 유방암" 또는 "LABC"는 유방에서 시작된 곳에서 인근 조직이나 림프절로 전이되었지만 신체의 다른 부분으로는 전이되지 않은 암을 지칭한다. 한 실시형태에서, LABC는 절제 불가능하다.
- [0087] "전이성 유방암" 또는 "MBC"는 유방으로부터 뼈, 간, 폐 또는 뇌와 같은 신체의 다른 부분으로 퍼진 암을 지칭한다. 전이성 유방암은 4기 유방암이라고도 지칭될 수 있다.
- [0088] 본 명세서에서 "초기 유방암" 또는 "EBC"는 유방 또는 액와 림프절 너머로 전이되지 않은 유방암을 지칭한다. 이러한 암은 일반적으로 신보조 요법이나 보조 요법으로 치료한다.
- [0089] "신보조 요법" 또는 "신보조 치료" 또는 "신보조 투여"는 수술 전에 시행되는 전신 요법을 지칭한다.
- [0090] "보조 요법" 또는 "보조 치료" 또는 "보조 투여"는 수술 후 시행되는 전신 요법을 지칭한다.
- [0091] 여기서, "환자" 또는 "대상체"는 인간 환자이다. 환자는 "암 환자"일 수 있다, 즉, 암, 특히 유방암의 한 가지 이상의 증상을 앓고 있거나 앓을 위험이 있는 환자이다.
- [0092] "HER2 양성" 암은 정상 수준보다 더 높은 HER2 수준을 가진 암세포를 포함한다. 한 실시형태에서, HER2 양성 암은 면역조직화학(IHC) 점수가 2+ 또는 3+ 이고/이거나 제자리 부합법(ISH), 형광 제자리 부합법(FISH) 또는 발색 제자리 부합법(CISH) 양성이며, 예를 들어, ISH/FISH/CISH 증폭 비율이  $\geq 2.0$ 이다.
- [0093] "에스트로겐 수용체 양성" 또는 "ER 양성" 환자는 환자의 암세포에 있는 호르몬 에스트로겐에 결합하는 단백질(수용체)을 가지고 있다. 에스트로겐 수용체 양성인 암세포는 성장하기 위해 에스트로겐이 필요할 수 있다. 이러한 세포는 에스트로겐의 결합 및 작용을 차단하는 물질로 처리하면 성장을 멈추거나 죽을 수 있다. 한 실시형태에서, ER 양성 종양 환자는 종양 세포의  $\geq 1\%$ 가 ER에 대해 양성으로 염색된다(예를 들어, 미국 임상 종양학회/미국 병리학회(ASCO/CAP) 지침에 따른다). 한 실시형태에서 ER 양성 환자는 또한 HER2 양성 암을 가지며, ER 양성은 HER2 양성을 결정하는 데 사용된 것과 동일한 병변을 기준으로 한다.
- [0094] "트라스투주맙 치료 및 HER2-ADC 치료 시 이전에 질환 진행이 있었던" 환자는 본원에서 공개된 복합 요법으로 치료를 받기 이전에 표준 치료 항-HER2 요법, 예를 들어, 트라스투주맙 요법(예를 들어, 트라스투주맙 및 탁산 기반 전신 요법, 보조 요법을 마친 후 6개월 이내에 재발이 발생한 경우 초기 설정 포함)을 포함하는 1차 요법 및 HER2 항체 약물 접합체(ADC) 치료(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 테록스테칸 치료)를 포함하는 2차 요법을 받는 동안 질환 진행을 경험한 환자이다.
- [0095] "유도 요법"은 최초 진단 이후 진행성 또는 전이성 유방암에 대해 시행되는 1차 전신 치료를 지칭한다. 한 실시형태에서, 유도 요법은 PH FDC + 탁산을 이용한 치료를 포함한다. 한 실시형태에서, 유도 요법은 환자에게 최

소한 안정한 질환(SD)을 초래한다, 즉, 환자에게 진행성 질환(PD)이 없다.

- [0096] "유지 요법"은 유도 요법으로 이점을 얻었을 때 이를 유지하고 선택적으로 개선하기 위해 제공되는 치료를 지칭한다. 한 실시형태에서, 유지 치료는 PH FDC + 기레테스트란트를 이용한 치료를 포함한다. 한 실시형태에서, 유지 요법은 안정한 질환을 유지시킨다. 한 실시형태에서, 유지 요법은 PH FDC 단독 투여 보다 무진행 생존 기간(PFS)을 연장시킨다.
- [0097] "치료"는 환자의 유방암 치료에서 하나 이상의 효능 평가변수(들)를 달성하는 약물 또는 약물의 복합제(예를 들어, PH FDC 및 기레테스트란트 ± CDK4/6 억제제)를 이용한 치료를 지칭한다. 본 명세서에 개시된 PH FDC와 기레테스트란트를 이용한 복합 요법의 경우, 한 실시형태에서, 해당 치료는 PH FDC 단독을 이용하여 달성된 것보다 우수한 하나 이상의 효능 평가변수(들)를 달성한다. 한 실시형태에서, 해당 치료는 기레테스트란트 단독을 이용하여 달성된 것보다 우수한 하나 이상의 효능 평가변수(들)를 달성한다. 한 실시형태에서, 해당 치료는 PH FDC 단독 그리고 기레테스트란트 단독을 이용하여 달성된 것 보다 우수한 하나 이상의 효능 평가변수(들)를 달성한다.
- [0098] "효능 평가변수"는 연구 중인 개입이 유익한지 여부를 결정하기 위해 객관적으로 측정할 수 있는 사건 또는 결과를 지칭한다. 본원의 예시적인 효능 평가변수에는 다음이 포함된다:
- [0099] 1. 무진행 생존 기간(PFS),
- [0100] 2. 전체 생존 기간(OS),
- [0101] 3. 전체 반응률(ORR),
- [0102] 4. 반응 기간(DOR),
- [0103] 5. 질환 조절률(DCR),
- [0104] 6. 임상적 이익률(CBR),
- [0105] 7. EORTC QLQ-C30의 기능 및 GHS/QoL 척도를 사용하여 평가한 주기별 및 치료군 간 기능(역할, 신체 활동) 및 HRQoL의 기준선 점수 대비 평균 변화. 상기 치료는 이러한 평가변수 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7가지가 PH FDC 단독을 이용한 치료보다 우수하거나 CDK4/6 억제제를 이용하지 않고 PH FDC+기레테스트란트를 이용한 치료보다 우수할 수 있다.
- [0106] "무진행 생존 기간" 또는 "PFS"는 무작위 배정시(예를 들어, 치료 시작 또는 유지 요법 시작시)부터 질환 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망이 처음 발생하는 시점(둘 중 먼저 발생하는 시점)까지의 시간으로 정의된다. 한 실시형태에서, PFS는 RECIST v1.1(Eisenhauer 외, European J. Cancer 45: 228-247 (2009))에 따라 평가된다.
- [0107] "전체 생존 기간" 또는 "OS"는 무작위 배정시(또는 치료 시작시)부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지의 시간으로 정의된다.
- [0108] "전체 반응률" 또는 "ORR"은  $\geq 4$ 주의 간격으로 두 번 연속해서 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 보인 참가자의 비율로 정의된다. 한 실시형태에서, CR 및 PR은 RECIST v1.1에 따라 평가된다.
- [0109] "반응 기간" 또는 "DOR"은 문서화된 객관적 반응의 최초 발생시부터 질환 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망시(둘 중 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의된다. 한 실시형태에서, DOR은 RECIST v1.1에 따라 평가된다.
- [0110] "질환 조절률" 또는 "DCR"은 RECIST v1.1에 따라 연구자가 결정하여  $\geq 12$ 주 동안 안정한 질환 또는 완전 또는 부분 반응이 있는 환자의 비율로서 정의된다.
- [0111] "임상적 이익률" 또는 "CBR"은  $\geq 24$ 주 동안 안정한 질환(SD) 또는 CR 또는 PR을 보인 참가자의 비율로 정의된다. 한 실시형태에서, CBR은 RECIST v1.1에 따라 평가된다.
- [0112] 치료제의 "고정된" 또는 "고정" 용량은 본원에서 인간 환자의 체중(WT) 또는 체표면적(BSA)과 관계없이 환자에게 투여되는 용량을 지칭한다. 그러므로 고정된 또는 고정 용량은 mg/kg 용량 또는  $\text{mg/m}^2$  용량으로 제공되지 않으며, 그 보다는 치료제의 절대량으로 제공된다.
- [0113] 본 명세서에서 "초기" 또는 "로딩" 용량은 일반적으로 환자에게 투여되는 치료제의 초기 용량을 포함하며, 그 후 이의 1회 이상의 유지 용량(들)이 이어진다. 일반적으로 단일 로딩 용량이 투여되지만, 본 명세서에서는 복

수의 로딩 용량이 고려된다. 한 실시형태에서, 로딩 용량은 유지 용량을 초과하여, 유지 용량으로 달성할 수 있는 것보다 더 조기에 치료제의 원하는 정상상태 농도에 도달한다. 피하 페르투주맙의 예시적인 로딩 용량은 1200 mg이다. 피하 트라스투주맙의 예시적인 로딩 용량은 600 mg이다.

- [0114] 본 명세서에서 "유지" 용량은 치료 기간에 걸쳐 환자에게 투여되는 치료제의 1회 이상의 용량을 지칭한다. 일반적으로, 유지 용량은 약 매주마다, 약 2주마다, 약 3주마다 또는 약 4주마다, 바람직하게는 3주마다와 같이 치료 간격을 두고 투여된다. 피하 페르투주맙의 예시적인 유지 용량은 600 mg이다. 피하 트라스투주맙의 예시적인 유지 용량은 600 mg이다.
- [0115] "투여 기간" 또는 "주기"는 본원에 기재된 하나 이상의 제제(예를 들어, PH FDC, 기레테스트란트, 아베마시클립, 및/또는 팔보시클립)의 투여를 포함하는 기간 및 본원에 기재된 하나 이상의 제제의 투여가 없는 것을 포함하는 선택적인 기간을 지칭한다. 예를 들어, 주기는 휴약 기간 없이 총 길이가 21일 일 수 있거나 총 길이가 28일 일 수 있고 21일 동안의 하나 이상의 제제 투여 및 7일의 휴약 기간을 포함할 수 있다. "휴약 기간"은 본원에 기재된 제제 중 적어도 하나(예를 들어, 팔보시클립)가 투여되지 않는 기간을 지칭한다.
- [0116] "투약 요법"은 1회 이상의 주기를 포함하는 본원에 기재된 제제의 투여 기간을 지칭하며, 이때 각 주기는 본원에 기재된 제제의 상이한 시간 또는 상이한 양의 투여를 포함할 수 있다.
- [0117] "QD"는 화합물의 매일 한 번 투여를 지칭한다.
- [0118] "BID"(bis in die)는 화합물의 매일 두 번 투여를 지칭한다.
- [0119] "PO"(per os)는 본원에 기재된 제제의 경구 투여를 지칭한다.
- [0120] "SC"는 본원에 기재된 제제(들)의 피하 투여를 지칭한다.
- [0121] "바이알"은 액체 또는 동결 건조 제제를 담는 데 적합한 용기이다. 한 실시형태에서, 바이알은 일회용 바이알, 즉, 마개가 있는 10ml 또는 20ml 일회용 바이알, 예를 들어, 20mm 마개가 있는 10ml 일회용 유리 바이알이다.
- [0122] "약품 설명서"는 식품의약국(FDA) 또는 기타 규제 기관의 명령에 따라 모든 처방약 패키지 안에 넣어야 하는 전단지이다. 이 전단지에는 일반적으로 약물의 상표명, 일반명, 및 작용 기전이 포함되며; 이의 적응증, 금기사항, 경고, 주의사항, 이상 반응 및 복용 형태가 명시되어 있고; 권장 용량, 투여 시간, 투여 경로에 대한 지침이 포함되어 있다.
- [0123] "복합" 투여에는 복합 투여와 개별 투여가 포함되며, 이 경우 한 치료제의 투여가 또 다른 치료제의 투여 전, 투여와 동시에 및/또는 투여 후에 이루어질 수 있다. 따라서 FDC와 기레테스트란트(그리고 선택적으로 CDK4/6 억제제)를 복합하여 투여하는 것은 임의의 순서의 복합 투여와 개별 투여를 모두 포함한다.
- [0124] 하나 이상의 다른 약물과 "동시" 투여되는 약물은 하나 이상의 다른 약물과 동일한 치료 주기 동안, 동일한 치료일에, 그리고 선택적으로 하나 이상의 다른 약물과 동시에 투여된다. 예를 들어, 3주마다 시행되는 암 요법의 경우, 동시에 투여되는 약물은 각각 3주 주기의 적어도 1일차에 투여된다.
- [0125] "피하 투여 장치"는 FDC를 본원에 개시된 바와 같이 환자에게 피하 투여할 수 있는 장치를 지칭한다. 본 명세서에 고려되는 예시적인 장치는 다음을 포함한다: 주사기, 주사 장치, 주입 펌프, 인젝터 펜, 바늘 없는 장치, 오토인젝터(autoinjector) 및 피하 패치 전달 시스템. 한 실시형태에서, 상기 장치는 휴대용 주사기이며, 예를 들어, 주사기에 부착되어 있거나 부착 가능한 25G-27G(3/8"-5/8") 피하 주사 바늘을 포함한다.
- [0126] 등급화된 이상 반응은 NCI CTCAE에 의해 설정된 중증도 등급 척도를 지칭한다. 한 실시형태에서, 이상 반응은 하기 표에 따라 등급화된다.

등급	중증도
1	경증; 무증상 또는 경미한 증상; 임상 또는 진단 관찰만 해당; 또는 처치 불필요
2	중등도; 최소, 국부 또는 비침습적 처치 필요; 또는 일상 생활에서 연령에 적합한 도구 활동을 제한.
3	중증 또는 의학적으로 유의하지만 즉시 생명을 위협하지는 않음; 입원 또는 입원 연장 필요; 장애; 또는 일상 생활의 자기 관리 활동 제한
4	생명을 위협하는 결과 또는 응급 처치 필요
5	이상 반응 관련 사망

[0127]

[0128]

**II. 복합제 및 치료 방법**

[0129]

본 발명은 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 페르투주맵, 트라스투주맵 및 기레데스트란트의 복합제를 유방암 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0130]

본 발명은 또한 진행성 유방암을 가진 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이 방법은: a. 페르투주맵과 트라스투주맵 고정 용량 복합제(PH FDC) 및 도세탁셀 또는 파클리탁셀의 복합제를 유방암 치료에 효과적인 양으로 4 내지 8주기 포함하는 유도 요법, 이어서: b. 기레데스트란트와 PH FDC의 복합제를 유방암 치료에 효과적인 양으로 포함하는 유지 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0131]

본 발명은 또한 진행성 유방암을 가진 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 페르투주맵과 트라스투주맵 고정 용량 복합제(PH FDC), 기레데스트란트, 및 팔보시클립의 복합제를 진행성 유방암 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0132]

본 발명은 추가적으로 진행성 유방암을 가진 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 양성 유방암 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 페르투주맵과 트라스투주맵 고정 용량 복합제(PH FDC), 기레데스트란트, 및 아베마시클립의 복합제를 진행성 유방암 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0133]

상기 치료 방법의 특정 실시형태에서:

[0134]

- 유방암은 진행성 유방암이다.

[0135]

- 유방암은 국소 진행성의 절제 불가능한 유방암이다.

[0136]

- 유방암은 전이성 유방암이다.

[0137]

- 환자는 이전에 트라스투주맵 및 HER2-ADC 치료(예를 들어, 아도-트라스투주맵 엠탄신을 이용)를 받는 동안 질환 진행이 있었다.

[0138]

- 유방암은 초기 유방암이며, 상기 복합제는 초기 유방암을 치료하기 위한 신보조 요법 또는 보조 요법으로서 제공된다.

[0139]

- 환자는 치료 전(유도 치료 전 및/또는 유지 치료 전 포함)에 심장초음파(ECHO) 또는 다중 게이트 수집 스캔(MUGA)으로 측정된 좌심실 박출률(LVEF)이 적어도 50%이다.

[0140]

- 페르투주맵과 트라스투주맵은 페르투주맵과 트라스투주맵의 고정 용량 복합제(PH FDC)로 투여된다.

[0141]

- 페르투주맵+트라스투주맵+기레데스트란트 또는 PH FDC+기레데스트란트의 복합제를 이용한 치료는 기레데스트란트를 이용하지 않고 페르투주맵과 트라스투주맵을 이용한 치료보다 더 효과적이다.

[0142]

한 실시형태에서, 이러한 복합제는 유도 요법 후 유지 요법으로 투여된다.

[0143]

유도 요법은 페르투주맵과 트라스투주맵 및 탁산을 아용한, 예를 들어, 4 내지 8주기의 페르투주맵과 트라스투주맵 고정 용량 복합제(PH FDC)와 파클리탁셀 또는 도세탁셀에서 선택된 탁산과의 복합제를 이용한 환자의 치료를 포함할 수 있다. PH FDC와 탁산은 암 치료에 효과적인 양으로 투여된다. 예를 들어, 유지 요법 이전에 최소한의 안정적인 질환(즉, 진행성 질환 아님)을 달성하기에 효과적인 양으로 투여된다.

- [0144] 탁산 화학요법을 포함하는 이러한 유도 요법에 따르면:
- [0145] - 파클리탁셀은 선택적으로 각 21일 주기의 1일차, 8일차 및 15일차에 80 mg/m<sup>2</sup> 용량으로 정맥내 투여되거나; 또는
- [0146] - 도세탁셀은 선택적으로 각 21일 주기의 1일차에 75 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 정맥내 투여되며, 초기 용량의 내약성이 우수한 경우 도세탁셀 용량을 100 mg/m<sup>2</sup>까지 증량한다.
- [0147] 유지 요법은 유방암을 추가 치료하기 위해 1회 이상의 추가 주기 동안 기레데스트란트를 페르투주맵 및 트라스투주맵과 함께 (예를 들어, PH FDC) 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0148] 한 실시형태에서, 기레데스트란트는 매일 약 1mg-100mg, 1mg-50mg, 1mg-30mg, 10mg-100mg, 10mg-50mg, 또는 10mg-30mg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 기레데스트란트는 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50 또는 100 mg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 기레데스트란트는 약 10, 30, 50 또는 100 mg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 기레데스트란트는 30 mg의 양으로 투여된다. 한 실시형태에서, 기레데스탄트는 3주 또는 4주 주기의 1 - 21일차에 30 mg의 용량으로 매일 한 번 경구로 투여된다.
- [0149] 한 실시형태에서, 환자는 질환 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이러한 복합제로 치료받는다.
- [0150] 본원에 제공된 유방암의 치료 방법은 본원에 기재된 복합 요법의 투여를 투약 요법의 일부로서 포함시킬 수 있다. 한 실시형태에서, 투약 요법은 1회 이상의 주기를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 투약 요법은 적어도 2주기를 포함한다. 본원에 제공된 또 다른 양상에서 투약 요법은 1 내지 200회의 치료 주기, 예를 들어, 20 내지 180회의 주기 또는 24 내지 180회의 주기를 포함한다. 한 실시형태에서, 투약 요법은 원하는 반응(예를 들어, PFS, ORR, OS, DOR, DCR, CBR)이 원하는 결과(예를 들어, 본원에 기재된 대조군 대비 PFS, ORR, OS, DOR, DCR, CBR의 증가)에 도달할 때까지 본원에 기재된 복합 요법을 임의의 수의 주기로 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 투약 요법은 독성이 발생할 때까지 또는 그렇지 않으면 환자가 추가 투여를 방해하는 하나 이상의 이상 반응(AE)을 경험할 때까지 임의의 수의 주기로 본원에 기재된 복합 요법을 투여하는 것을 포함한다. 또한 또 다른 실시형태에서, 투약 요법은 질환이 진행할 때까지 본원에 기재된 복합 요법을 임의의 수의 주기로 투여하는 것을 포함한다.
- [0151] 한 실시형태에서, 유지 요법은 21일 주기의 1일차에 PH FDC의 피하 투여와 복합하여 21일 주기의 1-21일차에 30 mg의 기레데스트란트를 매일 한 번 경구 투여하는 것을 포함한다.
- [0152] 본원에 제시된 복합 치료, 유도 치료, 유지 치료는 치료적으로 효과적일 것이다. 예를 들어:
- [0153] - 기레데스트란트와 PH FDC의 복합제를 이용한 치료는 PFS, ORR, OS, DOR, DCR 및 CBR에서 선택된 하나 이상의 임상 평가변수(들)(예를 들어, 이러한 평가변수들 중 1, 2, 3, 4, 5, 6개)를 PH FDC 단독을 이용한 경우보다 더 높거나 더 우수하게 달성하고;
- [0154] - 기레데스트란트와 PH FDC의 복합제를 이용한 치료는 PH FDC 단독 보다 무진행 생존 기간(PFS)을 연장시키고;
- [0155] - 기레데스트란트와 PH FDC의 복합제를 이용한 치료는 PFS 중앙값을 PH FDC 단독으로부터 얻은 PFS 중앙값에 비해 4.5개월 이상, 6.7개월 이상 증가시키고;
- [0156] - 기레데스트란트 + PH FDC + 아베마시클립 또는 팔보시클립의 복합제를 이용한 치료는 아베마시클립 또는 팔보시클립을 이용하지 않고 기레데스트란트 + PH FDC를 이용한 경우보다 PFS, ORR, OS, DOR, DCR 및 CBR에서 선택된 하나 이상의 임상적 평가변수(들)(예를 들어, 이러한 평가변수들 중 1, 2, 3, 4, 5, 6개)이 더 크거나 더 우수하고; 및/또는
- [0157] - PH FDC + 기레데스트란트 + 아베마시클립 또는 팔보시클립을 이용한 치료는 아베마시클립 또는 팔보시클립을 이용하지 않고 PH FDC + 기레데스트란트를 이용하여 달성된 것 보다 더 높은 ORR을 달성할 수 있다.
- [0158] PH FDC는 페르투주맵 1200 mg과 트라스투주맵 600 mg을 포함(선택적으로 히알루로니다아제 30,000 단위를 추가로 포함)하는 로딩 용량 FDC로서 피하 투여된 다음, 페르투주맵 600 mg과 트라스투주맵 600 mg을 포함(선택적으로 히알루로니다아제 20,000 단위를 추가로 포함)하는 유지 용량 FDC로 피하 투여될 수 있다. 이러한 PH FDC는 선택적으로 3주 주기의 1일차에 투여된다.

- [0159] 한 실시형태에서, 마지막 투여 후 < 6주에 페르투주맵과 트라스투주맵을 정맥내 투여받는 환자의 경우, PH FDC를 후속 투여동안 3주 마다 페르투주맵 600 mg과 트라스투주맵 600 mg의 유지 용량으로서 투여한다.
- [0160] 한 실시형태에서, 마지막 투여 후 ≥ 6주에 페르투주맵과 트라스투주맵을 정맥내 투여받는 환자의 경우, PH FDC를 페르투주맵 1,200 mg 및 트라스투주맵 600 mg의 초기 용량으로 투여하고, 후속 투여 동안 3주마다 페르투주맵 600 mg과 트라스투주맵 600 mg의 유지 용량을 투여한다.
- [0161] 한 실시형태에서, 투여가 일시 중단되고 PH FDC 투여 간 시간이 6주보다 길면(선택적으로 9주 이하), 로딩 용량 PH FDC(페르투주맵 1200 mg + 트라스투주맵 600 mg)을 투여해야 한다. 이후 유지 용량은 3주마다 투여된다.
- [0162] 한 실시형태에서, 상기 방법은 페르투주맵, 트라스투주맵 및 제조함 인간 히알루로니다제(rHuPH20)의 FDC 로딩 용량을 피하 투여 장치(예를 들어, 주사기)를 이용하여 환자의 허벅지에 피하 주사로 약 8분 동안 약 2 mL/분의 속도로 투여하는 것을 포함한다. 선택적으로, 로딩 용량 투여 후 약 30분의 관찰 기간이 이어진다.
- [0163] 한 실시형태에서, 상기 방법은 선택적으로 1회 이상의 FDC 유지 용량을 환자의 허벅지에 피하 투여 장치를 통해 약 5분 동안 약 2 mL/분의 속도로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 선택적으로, 부하 용량이 내약성이 우수한 하면, 유지 용량을 투여한 후 약 15분간 관찰 기간이 이어진다.
- [0164] EBC의 경우, 예를 들어, 환자에게 FDC를 2 내지 10회(예를 들어, 약 4회) 투여하고(예를 들어, 수술 전 신보조 요법으로), 선택적으로 수술 후 추가 투여, 예를 들어, 수술 후 환자에게 FDC를 약 10 내지 20회(예를 들어, 약 18회) 유지 투여한다.
- [0165] 국소 진행성 유방암(LABC)과 전이성 유방암(MBC)을 포함한 진행성 유방암(ABC)의 경우, 환자는 질환이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 받을 수 있다. 한 실시형태에서, 1 내지 200회의 유지 용량, 또는 20 내지 180회의 유지 용량, 또는 24 내지 180회의 유지 용량이 투여된다.
- [0166] 선택적으로 아베마시클립을 환자에게 추가로 투여한다. 예를 들어, 아베마시클립은 허용할 수 없는 독성이나 질환 진행이 나타날 때까지 150 mg을 경구로 하루에 두 번(각 28일 주기 또는 21일 주기마다, 투여 요법에 따라 다름) 투여될 수 있다.
- [0167] 선택적으로 팔보시클립을 환자에게 추가로 투여한다. 예를 들어, 팔보시클립은 각 28일 주기의 1-21일차에 매일 125 mg 용량으로 경구 투여될 수 있다. 예를 들어, 팔보시클립은 허용할 수 없는 독성이나 질환 진행이 있을 때까지 각 28일 주기 동안 1-21일차에 하루에 한 번 125 mg이 경구 투여될 수 있다.

[0168] 본 명세서에서 사용하기 위한 약물의 예시적인 용량, 투여 방식, 용량 및 투여 요법은 다음과 같다:

약물	방식	용량	일정
PH FDC	피하	로딩/초기 용량: 1200 mg P + 600 mg H 유지 용량: 600 mg P + 600 mg H	ABC 유도 요법: 4 내지 8 주기 동안 3 주마다(q3w) ABC 유지 요법: 질환 진행 및/또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 q3w EBC 신보조 요법: 3 내지 6 주기 동안 q3w EBC 보조 요법: 총 1 년 동안(최대 18 주기) q3w 또는 질환 재발 또는 관리 불가능한 독성이 나타날 때까지
기레데스트란트	경구	30 mg	각 21 일 주기의 1-21 일차에 매일 각 28 일 주기의 1-28 일차에 매일(예를 들어, 팔보시클립과 함께)
팔보시클립	경구	125 mg	각 28 일 주기의 1-21 일차에 매일(7 일은 휴식)
아베마시클립	경구	150 mg	각 21 일 주기의 1-21 일차에 하루 두 번

[0169] 한 실시형태에서, 치료는 동시에 제공되는 모든 추가적인 내분비 요법을 배제한다.  
[0170]

[0171] 또 다른 실시형태에서, 본원에 제시된 치료법과 추가로 복합될 수 있는 추가적인 약물 또는 치료법에는 다음이 포함되지만 이에 제한되지 않는다: 내분비 요법(예를 들어, 타목시펜 또는 명시된 3세대 AI인 아나스트로졸, 레트로졸 또는 엑세메스탄 중 하나), LHRHa(예를 들어, 류프롤라이드 아세테이트, 고세렐린 아세테이트 또는 트립토텐린 파모에이트), 양측 난소 절제술, 방사선 요법 및/또는 화학요법.

[0172] **III. 제조 물품**

[0173] 본 발명의 또 다른 실시형태에서 암 치료에 유용한 물질을 함유하는 제조 물품이 제공된다. 제조 물품은 FDC를 본원에 개시된 바와 같이 환자에게 피하 투여할 수 있는 피하 투여 장치, 예를 들어, 주사기, 주사 장치, 주입 펌프, 주사기 펜, 무바늘 장치, 오토인젝터 및 피하 패치 전달 시스템을 포함한다.

[0174] 한 실시형태에서, 상기 장치는 휴대용 주사기이며, 예를 들어, 25G-27G(3/8"-5/8") 피하 주사 바늘을 포함한다.

[0175] 피하 투여 장치는 페르투주맙과 트라스투주맙의 FDC를 포함하고 전달하는데, 예를 들어, 페르투주맙 약 600 mg 또는 약 1200 mg과 트라스투주맙 약 600 mg을 복합한 것을 포함하며, 선택적으로 rHuPH20 20,000 또는 30,000 단위를 추가로 포함한다.

[0176] 제조 물품은 바람직하게는 추가로 약품 설명서를 포함한다. 약품 설명서에는 HER2 양성, 에스트로겐 수용체 음성 유방암(국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 유방암 포함) 환자에게 FDC를 투여하는 방법에 대한 지침이 제공될 수 있다.

[0177] 제조 물품의 또 다른 형태는 투여할 제형을 담고 있는 주사기이며, 이는 피하 투여를 위해 스테인리스 스틸 피하주사 바늘에 부착될 수 있다.

[0178] 선택적으로, 피하 투여 장치는 25G-27G(3/8"-5/8") 피하 주사 바늘을 포함한다.

[0179] 선택적으로, 피하 투여 장치의 제형의 부피는 초기 또는 로딩 용량의 경우 15mL로 조절되고, 후속 또는 유지 용량의 경우 10 mL로 조절된다.

[0180] 한 실시형태에서, 제조 물품은 두 개의 바이알을 포함하는데, 여기서 첫 번째 바이알은 로딩 용량 FDC(예를 들어, 페르투주맙 1,200 mg, 트라스투주맙 600 mg, rHuPH20 30,000 단위를 포함, 예를 들어, 총 부피가 약 15

mL)를 함유하고, 두 번째 바이알은 유지 용량 FDC(예를 들어, 페르투주맙 600 mg, 트라스투주맙 600 mg, rHuPH20 30,000 단위를 포함, 예를 들어, 총 부피가 약 10mL)를 함유한다.

[0181] 본 발명의 추가적인 세부 사항은 다음의 비제한적인 실시예에 의해 설명된다. 본원의 모든 참고문헌의 개시내용은 본원에 참조문헌으로 명시적으로 포함된다.

[0182] **실시예 1**

[0183] **ER+/HER2+ 유방암 세포주에서 트라스투주맙 및 페르투주맙과 복합된 기레데스트란트의 항증식 활성 평가**

[0184] **배경:** HER2 증폭은 ER+/HER2+ 유방암에서 내분비 요법의 활성을 제한하는 주요 내성 메커니즘으로 제안되었다. 이 실험은 ER 길항제이자 분해제인 기레데스트란트의 항증식 활성이 ER+/HER2+ 유방암 세포주에서 HER2 표적 요법인 트라스투주맙과 페르투주맙의 존재 하에 향상되는지 여부를 평가했다.

[0185] **재료 및 방법:** ER+/HER2+ 세포주 UACC-812, HCC1419 및 ZR-75-30 세포를 384웰 플레이트의 50 µL 배양 배지에 도말했다. 세포는 습도가 높은 인큐베이터에서 밤새도록 인큐베이션되었다(37도, 5% CO<sub>2</sub>). 테스트 재료는 1 일차에 384웰 플레이트에 분주되었다; 기레데스트란트는 9점 용량 반응(최대 농도 300 nM로부터 3배 용량 희석)으로 평가하였고, 트라스투주맙과 페르투주맙은 각각 30 µg/ml의 고정 용량으로 평가하였다. 형광 기반 세포 증식(CyQUANT®; ThermoFisher Scientific, 카탈로그 번호 C7026) 판독값은 기준선을 확립하기 위해 1일차에 측정되었으며, 약물 치료 후 6일차에도 측정되었다. 약물 반응 분석은 저속 성장 세포주와 고속 성장 세포주 간의 편향을 피하기 위해 성장 속도(GR) 억제 방법을 사용하여 수행되었다(Hafner 외., Nat Methods 2016 Jun;13(6):521-7)). 대조 조건에서 세포의 성장 속도 억제 값은 1로 설정되고(GR = 1), 세포 수의 순 증가 없음은 0으로 설정된다(GR = 0).

[0186] **결과:** 기레데스트란트는 UACC-812 및 HCC1419 세포에서 의미 있는 단일 제제 항증식 활성을 나타냈고(GR < 0.5), ZR-75-30 세포에서는 보다 적당한 활성을 나타냈다(GR > 0.75). 반면, ZR-75-30 세포는 트라스투주맙 및 페르투주맙에 가장 큰 민감도를 나타냈다. 세 가지 세포주 각각에서, 기레데스트란트, 트라스투주맙 및 페르투주맙을 복합했을 때 GR 값이 가장 낮았다(도 3 참조).

[0187] **결론:** UACC-812, HCC1419 및 ZR-75-30에서 기레데스트란트에 의한 ER과 트라스투주맙 및 페르투주맙에 의한 HER2 억제의 복합적 억제는 ER 또는 HER2를 단독으로 억제했을 때보다 더욱 강력한 항증식 효과를 나타낸다.

[0188] **실시예 2**

[0189] **기레데스트란트 + PH FDC ± CDK4/6 억제제 복합 요법**

[0190] 이 연구에서는 트라스투주맙- 및 아도-트라스투주맙 엠탄신- 기반 요법에서 이전에 질환이 진행된, 수술이 불가능하고 국소 진행성인 절제 불가능하거나 전이성인 ER+, HER2 양성 유방암 환자를 대상으로 피하 투여를 위한 기레데스트란트 및 페르투주맙과 트라스투주맙의 고정 용량 복합제(PH FDC), 뿐만 아니라 아베마시클립(Gire + PH FDC SC + Abema) 또는 팔보시클립(Gire + PH FDC SC + Palbo)과 복합된 기레데스트란트 및 PH FDC SC의 3제 복합제의 효능, 안전성 및 약동학을 평가한다.

[0191] **기레데스트란트 + PH FDC SC**

[0192] 기레데스트란트 + PH FDC SC 군의 환자는 연구자가 RECIST v1.1에 따라 허용할 수 없는 독성이나 질환 진행을 결정할 때까지 표 1에 명시된 바와 같이 치료 받는다.

[0193] 표 1: Gire+PH FDC SC 군에 대한 치료 요법

주기 길이	용량, 경로 및 요법
21 일	기레데스트란트: 각 21 일 주기 동안 30 mg PO QD PH FDC SC: 로딩 용량: 1 주기 1 일차에 페르투주맙 1200 mg, 트라스투주맙 600 mg, 및 히알루로니다제 30,000 단위를 SC 투여 <sup>a</sup> 유지 용량: 2 주기 및 그 후 1 일차에 페르투주맙 600 mg, 트라스투주맙 600 mg, 및 히알루로니다제 20,000 단위를 SC 투여 <sup>b</sup>

Gire = 기레데스트란트; PO = 경구; PH FDC SC = 피하 투여를 위한 페르투주맙과 트라스투주맙의 고정 용량 복합제; QD = 하루 한 번.

<sup>a</sup> 로딩 용량은 약 8 분 동안 피하 투여된다.

<sup>b</sup> 유지 용량은 약 5 분 동안 피하 투여된다.

[0194]

[0195] 기레데스트란트 + PH FDC SC + 아베마시클립

[0196] 기레데스트란트 + PH FDC SC + 아베마시클립 군의 환자는 연구자가 RECIST v1.1에 따라 허용할 수 없는 독성이나 질환 진행을 결정할 때까지 표 2에 명시된 바와 같이 치료 받는다.

[0197] 표 2: Gire + PH FDC SC+Abema 군에 대한 치료 요법

주기 길이	용량, 경로 및 요법
21 일	기레데스트란트: 각 21 일 주기 동안 30 mg PO QD 아베마시클립: 각 21 일 주기 동안 150 mg PO BID PH FDC SC: 로딩 용량: 1 주기 1 일차에 페르투주맙 1200 mg, 트라스투주맙 600 mg, 및 히알루로니다제 30,000 단위를 SC 투여 <sup>a</sup> 유지 용량: 2 주기 및 그 후 1 일차에 페르투주맙 600 mg, 트라스투주맙 600 mg, 및 히알루로니다제 20,000 단위를 SC 투여 <sup>b</sup>

Abema = 아베마시클립; Gire = 기레데스트란트; PO = 경구; BID = 하루 두 번; PH FDC SC = 피하 투여를 위한 페르투주맙과 트라스투주맙의 고정 용량 복합제; QD = 하루 한 번.

<sup>a</sup> 로딩 용량은 약 8 분 동안 피하 투여된다.

<sup>b</sup> 유지 용량은 약 5 분 동안 피하 투여된다.

[0198]

[0199] 기레데스트란트 + PH FDC SC + 팔보시클립

[0200] 기레데스트란트 + PH FDC SC + 팔보시클립 군의 환자는 연구자가 RECIST v1.1에 따라 허용할 수 없는 독성이나 질환 진행을 결정할 때까지 표 3에 명시된 바와 같이 치료 받는다.

[0201] 표 3: Gire+PH FDC SC+Palbo 군에 대한 치료 요법

주기 길이	용량, 경로 및 요법
28 일	팔보시클립: 각 28 일 주기 동안 1-21 일차에 매일 125 mg PO 투여 기레데스트란트: 각 28 일 주기 동안 1-28 일차에 30 mg PO QD 투여
21 일	PH FDC SC: 로딩 용량: 1 주기 1 일차에 페르투주맙 1200 mg, 트라스투주맙 600 mg, 및 히알루로니다제 30,000 단위를 SC 투여 <sup>a</sup> 유지 용량: 2 주기 및 그 후 1 일차에 페르투주맙 600 mg, 트라스투주맙 600 mg, 및 히알루로니다제 20,000 단위를 SC 투여 <sup>b</sup>

Gire = 기레데스트란트; Palbo = 팔보시클립; PO = 경구; PH FDC SC = 피하 투여를 위한 페르투주맙과 트라스투주맙의 고정 용량 복합제; QD = 하루 한 번.

<sup>a</sup> 로딩 용량은 약 8 분 동안 피하 투여된다.

<sup>b</sup> 유지 용량은 약 5 분 동안 피하 투여된다.

[0202]

[0203]

표 4: 상기 시험의 일차, 이차 및 안전성 평가변수

일차 효능 목표	해당 평가변수
● 복합제의 효능	● ORR, RECIST v1.1 에 따라 연구자가 결정한, 완전 반응 또는 부분 반응을 보인 환자의 비율로 정의
이차 효능 목표	해당 평가변수
● 복합제의 효능	● PFS, RECIST v1.1 에 따라 연구자가 결정한, 무작위 배정 시부터 1 단계에서 질환 진행 발생이 처음 기록된 일차 또는 임의의 원인으로 인한 사망시(들 중 먼저 발생하는 시점)까지의 시간으로 정의 ● DCR, RECIST v1.1 에 따라 연구자가 결정한, ≥ 12 주 동안 안정한 질환 또는 완전 또는 부분 반응을 보인 환자의 비율로서 정의 ● CBR, RECIST v1.1 에 따라 연구자가 결정한, ≥ 24 주 동안 안정한 질환 또는 완전 또는 부분 반응이 확인된 환자의 비율로서 정의 ● OS, 무작위 배정 시점부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지의 시간으로 정의. ● DOR, RECIST v1.1 에 따라 연구자가 결정한, 문서화된 OR 의 최초 발생시부터 질환 진행이 처음 기록된 일차 또는 임의의 원인으로 인한 사망(들 중 먼저 발생하는 시점)까지의 시간으로 정의
안전성 목표	해당 평가변수
● 복합제의 안전성	● NCI CTCAE v5.0 에 따라 중증도가 결정되는 이상 반응 및 실험실 이상의 발생률, 특성 및 중증도

[0204]

[0205]

본 연구에서 치료받은 환자

[0206]

1. 여성

[0207]

2. 0 또는 1의 ECOG 수행능력 상태 점수

[0208]

3. 조직학적 또는 세포학적으로 확인 및 문서화된, 전이성 또는 국소 진행성의 절제 불가능한 질환으로 원격 절제가 불가능한 유방 선암종.

[0209]

4. ASCO/CAP 지침에 따라 다음과 같이 정의된 HER2 양성:

[0210]

a. IHC에 의해 완전하고 강력한 원주막 염색에서 연속적인 동중 종양 세포의 >10%가 단백질 과잉

발현(3+)을 보임

- [0211]            b.        > 10%의 연속적인 동종 종양 세포 영역에 속하는 적어도 20개의 세포를 계수한 것에 기반하여 다음을 나타내는 ISH 양성:
- [0212]            ■        단일 프로브 평균 HER2 복제 수  $\geq 6.0$  신호/세포
- [0213]            ■        듀얼 프로브 HER2/CEP17 비율  $\geq 2.0$ , 평균 HER2 복제 수  $\geq 4.0$  신호/세포
- [0214]            ■        듀얼 프로브 HER2/CEP17 비율  $\geq 2.0$ , 평균 HER2 복제 수  $< 4.0$  신호/세포(17번 염색체 단일 염색체와 같은 드문 경우)
- [0215]            ■        듀얼 프로브 HER2/CEP17 비율  $\geq 2.0$ , 평균 HER2 복제 수  $\geq 6.0$  신호/세포
- [0216]            5.        ASCO/CAP 지침에 따라 문서화된 ER+ 종양, 국소적으로 평가되고 가장 최근의 종양 생검(또는 보관된 종양 샘플)을 기준으로 양성으로 염색된 종양 세포의  $\geq 1\%$ 로 정의
- [0217]            6.        환자는 ET 및 항-HER2 요법에 적합한 것으로 간주되어야 한다.
- [0218]            7.        이전 표준 치료 항-HER2 요법으로의 진행, 이 요법 중 하나는 트라스투주맙 및 탁산 기반 전신 요법(보조 요법을 마친 후 6개월 이내에 재발이 발생한 경우 초기 세팅 포함)이었고 다른 하나는 아도-트라스투주맙 엠탄신이었음.
- [0219]            8.        무작위 배정 이전 28일 이상 투여된 경우 플베스트란트를 비롯하여 허용된 진행된 세팅에서 최대 1차의 ET, 그러나 다른 SERD는 제외.
- [0220]            9.        RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 질환(적어도 하나의 표적 병변).
- [0221]            10.      ECHO 또는 MUGA 스캔으로 측정된 기준선 LVEF  $\geq 50\%$

[0222]        **효능 및 안전성 결과**

[0223]        기레데스트란트 + PH-FDC의 복합제를 이용한 치료는 국소 진행성의 절제 불가능 또는 전이성 에스트로겐 수용체 양성, HER2 양성 유방암 환자에서 일차 및 이차 평가변수들 중 하나 이상에 따라 효과적이며 허용 가능한 안전성을 가질 것이다.

[0224]        기레데스트란트 + PH FDC + 아베마시클립의 복합제를 이용한 치료는 국소 진행성의 절제 불가능 또는 전이성 에스트로겐 수용체 양성, HER2 양성 유방암 환자에서 아베마시클립을 이용하지 않고 기레데스트란트 + PH FDC를 이용한 치료보다 일차 및 이차 평가변수들 중 하나 이상에 따라 더 효과적이며, 허용 가능한 안전성을 가질 것이다.

[0225]        기레데스트란트 + PH FDC + 팔보시클립의 복합제를 이용한 치료는 국소 진행성의 절제 불가능 또는 전이성 에스트로겐 수용체 양성, HER2 양성 유방암 환자에서 팔보시클립을 이용하지 않고 기레데스트란트와 PH FDC를 이용한 치료보다 일차 및 이차 평가변수들 중 하나 이상에 따라 더 효과적이며, 허용 가능한 안전성을 가질 것이다.

[0226]        **실시예 3**

[0227]        **HER2 양성 에스트로겐 수용체 양성 진행성 유방암 환자에서 페르투주맙과 트라스투주맙 고정 용량 복합제(PH FDC) + 탁산을 이용한 유도 요법 후 PH FDC와 복합된 기레데스트란트 대 PH FDC**

[0228]        이 연구에서는 이전에 치료받지 않은 국소 진행성의 절제 불가능 또는 전이성 에스트로겐 수용체(ER) 양성, HER2 양성 유방암(BC) 참가자를 대상으로 PH FDC + 탁산(즉, 표준 치료에 따라 도세탁셀 또는 파클리탁셀)을 이용한 4 내지 8주기 유도 요법 후 PHEGO®(SC 사용을 위한 고정 용량 복합제 페르투주맙, 트라스투주맙 및 rHuPH20 주사)와 복합된 새로운 경구 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)인 기레데스트란트의 효능과 안전성을 평가한다. 조기 진단 및 완치적 복합 치료법의 발전에도 불구하고 일부 환자는 여전히 전이성 재발을 경험하거나 "신생" 전이성 유방암(MBC)을 나타낼 수 있다. ER 양성, HER2 양성 진행성 유방암(ABC) 환자의 무진행 생존 기간(PFS)과 기타 생존 평가변수들을 연장시키는, 보다 우수한 이익/위험 프로필을 가진 치료법에 대한 필요성이 지속적으로 존재한다.

[0229]        일차적인 비교 대상은 PFS의 위험 비(HR)이다. 일차적인 시험 목적은 PH FDC 군에 비해 기레데스트란트 + PH FDC 군의 우수성을 입증하는 것이다.

[0230] 이 프로토콜에서 "유도 요법"은 PH FDC+탁산을 이용한 치료를 지칭하고 "유지 치료"는 PH FDC + 기레데스트란트 또는 PH FDC를 지칭한다.

[0231] 이러한 3상, 무작위 배정, 2개 군, 개방형, 다기관 연구는 HER2 양성, ER 양성 진행성 유방암(전이성 또는 국소 진행성 질환으로 완치적 치료가 불가능)을 앓고 있고 이전에 진행성 세팅에서 전신 비호르몬 항암 요법을 받은 적이 없는 참가자를 대상으로 PH FDC + 탁산으로 유도한 후 PH FDC + 기레데스트란트의 효능과 안전성을 PH FDC와 비교하여 평가한다.

[0232] 유도 요법 단계 동안, 참가자는 PH FDC를 탁산 (표준 치료에 따라 도세탁셀 또는 파클리탁셀)과 복합하여 4 내지 6주기 투여받는다. 연구자의 재량에 따라, 6주기의 유도 요법에 내약성이 있고 진행성 질환(PD)을 경험하지 않는 참가자에게는 표준 치료에 따라 최대 2주기, 최대 8주기까지 추가 주기가 제공될 수 있다. 등록 전에 도세탁셀이나 파클리탁셀과 함께 PH FDC(또는 트라스투주맙 SC와 페르투주맙 IV, 또는 PH IV)를 1 또는 2주기 투여 받은 참가자는 적격이며, 이러한 추가 주기는 유지 단계의 적격에 포함된다.

[0233] 유도 요법 단계 이후, 적격 참가자는 유지 요법 단계에 무작위로 배정되어 질환 진행, 허용할 수 없는 독성, 동의 철회, 사망 또는 사전 정의된 연구 종료(이들 중 먼저 발생하는 것)가 발생할 때까지 21일 주기로 PH FDC + 기레데스트란트 또는 PH FDC를 투여받는다.

[0234] 도 5에 연구 계획이 제공되었고, 표 5에 평가변수들이 나와 있다.

[0235] 표 5: 상기 시험의 일차, 이차 및 안전성 평가변수

일차 목표	해당 평가변수
● PH FDC 와 비교한 PH FDC + 기레데스트란트의 효능	● PFS, RECIST v1.1 에 따라 연구자가 결정한, 무작위 배정시부터 질환 진행의 최초 발생시 또는 임의의 원인으로 인한 사망시(둘 중 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의.
이차 목표	해당 평가변수
● PH FDC 와 비교한 PH FDC + 기레데스트란트의 효능	<ul style="list-style-type: none"> <li>● OS, 무작위 배정시부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지의 시간으로 정의.</li> <li>● (무작위 배정 후) ORR, RECIST v1.1 에 따라 연구자가 결정하여, 4 주 간격으로 두 번의 연속 측정시 CR 또는 PR 을 보인 참가자의 비율로 정의</li> <li>● (무작위 배정 후) DOR, RECIST v1.1 에 따라 연구자가 결정하여, 문서화된 객관적 반응의 최초 발생시부터 질환 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망시(어느 것이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의.</li> <li>● (무작위 배정 후) CBR, RECIST v1.1 에 따라 연구자가 결정한, ≥ 24 주 동안 SD 를 보인 또는 CR 또는 PR 을 보인 환자의 비율로 정의.</li> <li>● EORTC QLQ-C30 의 기능 및 GHS/QoL 척도를 사용하여 평가한 주기별 및 치료군 간 기능(역할, 신체) 및 HRQoL 의 기준선 점수 대비 평균 및 평균 변화.</li> </ul>
● PH FDC 와 비교한 PH FDC + 기레데스트란트의 안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NCI CTCAE v5.0 에 따라 중증도가 결정되는 이상 반응의 발생률 및 중증도</li> <li>● 표적화된 임상 실험실 테스트 결과에서 기준선으로부터의 변화.</li> </ul>

CBR = 임상적 이익률; CR = 완전 반응; CTCAE = 이상 반응에 대한 공통 용어 기준; DOR = 반응 지속 시간; GHS/QoL = 전반적 건강 상태/삶의 질; HRQoL = 건강 관련 삶의 질; PFS = 무진행 생존 기간; PR = 부분 반응; NCI =국립 암 연구소; ORR = 객관적 반응률; OS = 전체 생존 기간; RECIST v1.1 고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1; SD = 안정한 질환.

[0236]

[0237] **유도 요법 단계**

[0238] 유도 요법 단계 동안, 모든 참가자는 표준 치료에 따라 4 내지 6주기 동안 PH FDC를 탁산(도세탁셀 또는 파클리탁셀)과 복합하여 투여받는다.

[0239] 연구자의 재량에 따라, 6주기의 유도 요법에 내약성이 우수하고 PD나 제한 독성이 없는 참가자는 동일한 복합제

인 타산 + PH FDC를 최대 2회 추가 주기까지 총 최대 8주기 동안 투여받을 수 있다.

[0240] 등록 전에 도세탁셀 또는 파클리탁셀과 함께 PH FDC(또는 트라스투주맙 IV와 페르투주맙 SC, 또는 PH IV)를 1 또는 2주기 투여받은 참가자는 PD 또는 제한 독성을 경험하지 않은 경우 적격이다. 임의의 비 연구 주기들은 유지 단계에 대해 허용된 4 내지 8주기 및 적격성에 포함된다.

[0241] 할당된 타산에 대해 내약성이 없어 최소 4주기 이전에 중단한 참가자는 모든 연구 치료를 중단하고 추적 단계에 들어간다. 참가자는 임상적으로 나타난 바에 따라, 연구자의 재량으로 표준 치료에 따라 치료 받게 된다.

[0242] **포함 기준**

[0243] 1. 조직학적 또는 세포학적으로 확인 및 문서화된, 전이성 또는 국소 진행성의 질환으로 완치적 절제가 불가능한 유방 선암종.

[0244] 2. 연구 등록 전 중앙 실험실에서 확인된 HER2 양성 ABC. HER2 양성 상태는 원발성 또는 전이성 병변에 따라 결정되며 면역조직화학법(IHC) 상 3+ 및/또는 제자리 부합법(ISH) 상 HER2 증폭에 의한 양성(염색체 17번 사본의 신호 수에 대한 HER2 유전자 사본 수의 비율이  $\geq 2$ )으로 정의.

[0245] 3. 미국 임상 종양학회/미국 병리학회(ASCO/CAP) 지침에 따른 ER 양성 중앙, 바람직하게는 HER2 양성을 결정하는 데 사용된 것과 동일한 병변을 기준으로 하여 국소적으로 평가되고 ER에 대해 양성으로 염색된 중앙 세포가  $\geq 1\%$ 인 것으로 정의.

[0246] 4. RECIST 버전 1.1에 따라 평가 가능한, 적어도 하나의 측정 가능한 병변 및/또는 측정 불가능한 질환

[0247] 5. 보조 또는 신보조 전신 비호르몬 치료 완료 후 재발까지  $\geq 6$ 개월의 무 질환 기간

[0248] 6. 0 또는 1의 동부 협력 종양 학회 (ECOG) 수행능력 상태 점수.

[0249] 7. 심초음파(ECHO)나 다중 게이팅 획득 스캔(MUGA)으로 측정된 적어도 50%의 LVEF.

[0250] **유지 요법 단계**

[0251] 유도 요법 단계 이후, 다음 기준을 충족하는 참가자는 유지 단계에 적격일 것이다:

[0252] 1. 다음 중 하나로 정의된, 최소 4주기의 유도 요법을 완료:

[0253] - 4회 PH FDC 주사 + 4회 도세탁셀 주입 또는

[0254] - 4회 PH FDC 주사 + 12회 파클리탁셀 주입

[0255] 비교: 참가자가 등록 전에 1회 또는 2회 주기의 유도 요법을 받았다면, 이들 주기는 유지 단계의 적격성에 필요한 주기 수에 포함된다(예를 들어, 참가자가 등록 전에 PH FDC [또는 트라스투주맙 SC와 페르투주맙 IV, 또는 PH IV] + 도세탁셀의 1회 주기를 받았다면 유지 단계에 들어가기 전에 PH FDC + 도세탁셀의 최소 3회 연구 주기가 필요하다)

[0256] 2. 유도 요법 단계 중 마지막 중앙 평가 시 RECIST v1.1에 따라 최소한 안정한 질환(SD) 달성(즉, 진행성 질환[PD] 경험 없음)

[0257] 3. 유도 요법 단계 중 마지막 평가 시 좌심실 박출률(LVEF)  $\geq 50\%$ .

[0258] 적격 참가자는 1:1 비율로 두 치료군 중 하나에 무작위로 배정된다. 두 치료군 간의 교차는 허용되지 않는다. 참가자를 무작위로 배정하기 전에, 연구자는 참가자가 A군에 무작위로 배정될 경우 표준 치료에 따라 선택적 ET가 처방될지 여부를 결정하고 기록해야 한다.

[0259] A군 (PH FDC: 대조군): 참가자는 3주마다(Q3W) PH FDC를 피하로 투여받는다. 연구자가 선택한 선택적 수반 ET는 표준 치료에 따라 허용된다(ET에는 AI 또는 타목시펜이 포함될 수 있음). AI를 투여받는 폐경 전후의 여성이나 남성은 황체형성호르몬-방출 호르몬 효능제(LHRHa)도 투여받아야 한다. 또는 폐경 전 또는 폐경 전후의 여성은 양측 난소 절제술을 통해 치료할 수 있다.

[0260] B군 (PH FDC + 기레테스트란트: 실험군): 참가자는 각 21일 주기의 1-21일차에 매일 한 번(QD) 경구로(PO) 기레테스트란트 30 mg을 투여받고, 이와 복합하여 PH FDC를 Q3W로 피하 투여받는다. 폐경 전 및 폐경 전후의 여성과 모든 남성은 28일마다, 그리고 제1 기레테스트란트 투여 28일 전까지 LHRHa를 투여받는다. 대안적으로, 폐경 전 또는 폐경 전후의 여성은 양측 난소 절제술로 치료할 수 있다.

[0261] 표 6은 이 연구에 할당된 연구 치료에 대한 설명을 제공한다.

[0262] **표 6: 연구 치료 설명**

	PH FDC	기레데스트란트
용도	실험	실험
약물 형태	주사 용액	캡슐
단위 용량 강도(들)	로딩: 페르투주맙 80 mg/mL, 트라스투주맙 60 mg/mL, rHuPH20 2,000 U/mL  유지: 페르투주맙 60 mg/mL, 트라스투주맙 60 mg/mL, rHuPH20 2,000 U/mL	30 mg/캡슐
용량 수준(들)	로딩: 페르투주맙 1200 mg 트라스투주맙 600 mg rHuPH20 30,000 U  유지: 페르투주맙 600 mg 트라스투주맙 600 mg rHuPH20 20,000 U Q3W	각 21 일 주기의 1-21 일차에 30 mg QD
제형(들)	약국 매뉴얼 및/또는 연구자 브로셔 참조	약국 매뉴얼 및/또는 연구자 브로셔 참조
패키징	로딩: 20 mL 유리 바이알 유지: 15 mL 유리 바이알	유도 밀봉 및 건조제가 포함된 어린이 보호용 플라스틱 캡이 있는 HDPE 병
투여 경로	SC 주사	경구
출처	후원사	후원사

[0263] HDPE = 고밀도 폴리에틸렌; Q3W = 3 주마다; QD = 매일.

[0264] 해당 기관에서, 참가자가 이동 간호(MN) 방문에 참여하기 위해 서면으로 동의를 했고 국가 규정에 따라 가능한 경우, 유지 단계 동안 연구 치료는 참가자의 집이나 다른 적합한 장소에서 훈련된 간호 전문가를 통해 투여될 수 있다.

[0265] **PH FDC**

[0266] PH FDC는 단일 용량의 즉시 사용 가능한 유리 바이알에 담겨 제공되며, 체중에 기반하지 않는 고정 용량으로 피하로 투여된다. 유도 요법 단계 동안, PH FDC는 탁산 기반 화학요법(즉, 도세탁셀 또는 파클리탁셀) 이전에 투여된다. 등록 전에 투여한 경우, 시험 외부에서 사용한 것과 동일한 탁산을 유도 요법 단계에서 투여해야 한다. 주사와 관련된 증상을 경험한 참가자는 후속 주사를 맞기 전에 진통제와 항히스타민제를 사전 투약 받을 수 있다.

[0267] 유도 요법 단계에서, 로딩 용량(페르투주맙 1200 mg, 트라스투주맙 600 mg, rHuPH20 30,000 U)은 제1 주기에 투여 된다. 후속 주기에서, 유지 용량(600 mg 페르투주맙, 600 mg 트라스투주맙, 20,000 U rHuPH20)은 Q3W 피하 투여된다. 참가자가 유도 단계 등록 6주 전에 1회 또는 2회 용량의 PH FDC (또는 트라스투주맙 SC + 페르투주맙 IV, 또는 트라스투주맙 IV + 페르투주맙)를 투여받은 경우, PH FDC 유지 용량이 투여된다. 그러나 투여를 일시 중단하고 PH FDC 투여 간격이 ≤ 6주, 하지만 ≤ 9주인 경우 로딩 용량을 투여해야 한다. 이후 유지 용량은 Q3W 투여된다. PH FDC의 경우 용량 감소는 허용되지 않는다.

[0268] PH FDC는 처방 정보에 따라 투여된다. PH FDC의 모든 용량은 5-8분 동안 허벅지에 2mL/분 이하의 속도로 SC 주사로 투여된다(다른 해부학적 위치는 허용되지 않음). 로딩 용량(들)은 8분 동안 투여해야 하며; 유지 용량은 5분 동안 투여해야 한다. 주사 속도는 참가자에게 편안한 속도로 조절해야 한다. 새로운 주사는 이전 주사 부위

로부터 적어도 2.5 cm 떨어진 곳에 주사해야 하며, 피부가 붉거나 멍이 들거나 아프거나 딱딱한 부위에는 절대로 주사하여서는 안된다. 전체 부피(로딩 용량의 경우 15mL 부피, 유지 용량의 경우 10mL 부피)를 한 부위에 주입해야 하며: 이 부피를 두 개의 주사기로 나누거나 두 개의 다른 부위에 주입하는 것은 허용되지 않는다.

[0269] 제1 로딩 용량 주사 후, 참가자에게 주사 종료 후 30분 동안 주사 관련 증상이 있는지 관찰한다. 참가자가 주사 중 주사 관련 증상을 경험하면 주사 속도를 늦추거나 중단해야 한다(그러나 주사 횟수를 줄여서는 안 된다). 첫 번째 주사의 내약성이 우수하면, 참가자를 후속 주사 이후 15분 동안 관찰한다.

[0270] **기레테스트란트**

[0271] 기레테스트란트는 즉시 방출되는 캡슐 형태로 제공되며, 유도 밀봉 및 건조제가 있는 어린이 보호용 플라스틱 캡이 있는 고밀도 폴리에틸렌 병에 패키징된다. 유지 치료 단계 동안 각 21일 주기의 1-21일차에, B군에 무작위로 배정된 참가자는 매일 대략 동일한 시간에 30 mg 기레테스트란트 캡슐 하나를 경구로 자가 투여한다. 기레테스트란트는 식사와 함께 또는 식사 없이 복용할 수 있다.

[0272] PH FDC를 병원에서 투여하는 주기의 경우, 기레테스트란트의 1일차 용량은 병원에서 투여된다. PH FDC가 병원 외부(참가자의 집이나 다른 적합한 장소)에서 투여되는 모든 주기의 경우, 1일차 기레테스트란트 용량도 병원 외부에서 투여될 수 있다. 투여를 놓친 경우 다음 투여가 6시간 이내인 경우를 제외하고는 보충 투여해야 한다. 만약 해당 용량을 구토했다면, 참가자는 다음 예정된 용량으로 투여를 재개해야 한다; 구토한 용량은 보충하지 않는다.

[0273] 치료와 관련된 독성으로 인해 기레테스트란트 투여를 중단하거나 영구적으로 중단해야 하는 경우, 참가자는 PH FDC 단독을 이용한 치료를 계속 받아야 한다.

[0274] **탁산**

[0275] 유도 요법 단계 동안, 연구자가 선택한 탁산 기반 화학요법(예를 들어, 도세탁셀 또는 파클리탁셀)이 PH FDC 이후에 투여된다. 참가자가 등록 전에 탁산을 투여받은 경우, 시험 외부에서 사용된 것과 동일한 탁산을 유도 요법 단계 동안 투여해야 한다. 해당되는 경우, 제형, 취급 및 투약 지침에 대해서는 현재 승인된 도세탁셀 및 파클리탁셀 처방 정보를 참조한다.

[0276] 권장 투여량은 표 7에 제시되어 있다.

[0277] **표 7: 도세탁셀 및 파클리탁셀의 권장 투약 일정**

탁산	일정
도세탁셀	4 내지 8 주기 동안(한 주기는 21 일임) 각 주기의 D1 에 60 (±10)분 동안 75 mg/m <sup>2</sup> 를 정맥내 투여한다; 이러한 초기 용량이 내약성이 우수한 경우 이 용량을 100 mg/m <sup>2</sup> 까지 증량할 수 있다
파클리탁셀	4 내지 8 주기 동안(한 주기는 21 일임) 각 주기의 D1, D8, D15 에 최소 1 시간 동안 80 mg/m <sup>2</sup> 를 정맥내 투여한다; 이러한 주간 요법은 3 번의 주간 투여(weekly doses)가 제공될 때마다 한 번의 주기를 완료한 것으로 간주된다.

[0278]

[0279] **연구자가 선택한 선택적 내분비 요법**

[0280] 선택적 ET는 타목시펜 또는 명시된 3세대 AI(아나스트로졸, 레트로졸 또는 엑세메스탄) 중 하나이다. ET의 용량 투여는 각 제품의 현지 처방 정보에 따라 수행되어야 한다. 치료와 관련된 독성으로 인해 ET 선택을 영구적으로 중단해야 하는 경우, ET를 영구적으로 중단해야 하며, 참가자는 PH FDC 단독을 이용한 치료를 계속 받아야 한다.

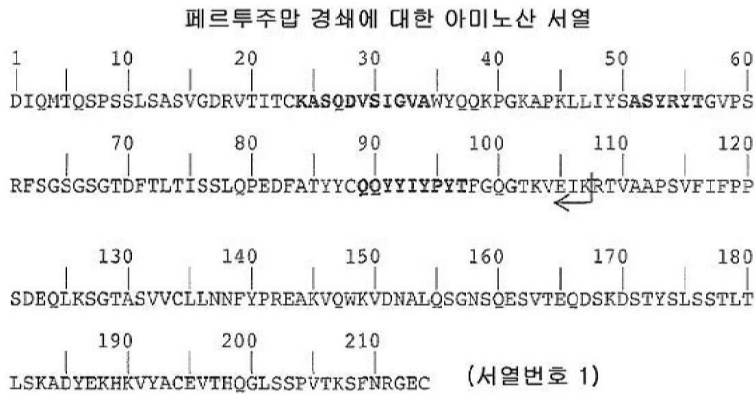
[0281] **황체형성호르몬-방출 호르몬 효능제**

[0282] LHRHa에는 류프롤라이드 아세테이트, 고세렐린 아세테이트 또는 트립토텐린 파모에이트가 포함될 수 있지만 이에 제한되지 않으며, 이는 B군에서 기레테스트란트를 투여받는 남성 참가자와 폐경 전 및 폐경 전후 여성 참가자에게 투여된다. LHRHa는 A군에서 타목시펜을 투여받는 남성과 폐경 전 및 폐경 전후 여성 참가자에게 투여될 수 있으며, A군에서 AI를 투여받는 사람에게 투여해야 한다.

- [0283] 연구자는 BC에서의 사용이 로컬에서 승인된 적절한 LHRHa를 결정하여 제공한다. LHRHa는 로컬 처방 정보에 따라 투여된다. 치료 주기가 끝나갈 무렵 투약에 대한 노출이 치료적 수준 이하로 감소할 가능성을 최소화하기 위해 매달 주사하는 것이 바람직하다.
- [0284] 참가자가 현재 LHRHa에 대한 불내성을 갖게 되면, 참가자는 본 연구 동안 또 다른 승인된 LHRHa로 전환할 수 있다. 폐경 전 또는 폐경 전후 여성의 경우 양측 난소 절제술이 허용된다.
- [0285] **치료 결과**
- [0286] 기레테스트란트와 PH FDC의 복합제를 이용한 치료는 PH FDC 단독에 비해 효능 평가변수 중 하나 이상을 더 우수하게 달성할 수 있으며, 독성도 허용 가능하다. 예를 들어, 이러한 복합제를 이용한 치료는 PH FDC 단독에 비해 무진행 생존 기간(PFS)을 연장시키며, 독성도 허용 가능하다.
- [0287] 한 실시형태에서, 기레테스트란트와 PH FDC를 이용한 치료는 무작위 배정시(즉, 유지 요법 시작 시점)부터의 무진행 생존 기간(PFS) 중앙값을 PH FDC 단독 이용시의 PFS 중앙값과 비교하여 4.5개월 이상 또는 6.7개월 이상 연장시킨다.

**도면**

**도면1a**



도면1b

페르투주막 중쇄에 대한 아미노산 서열

```

1      10      20      30      40      50      60
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIY
      70      80      90      100     110     120
NQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLVTVSSA
                                     ←
      130     140     150     160     170     180
STKGPSVFPFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
      190     200     210     220     230     240
LYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
      250     260     270     280     290     300
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
      310     320     330     340     350     360
TYRVSVLTVLHQDLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEM
      370     380     390     400     410     420
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
      430     440     448
QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 2)
    
```

도면2a

페르투주만 경쇄

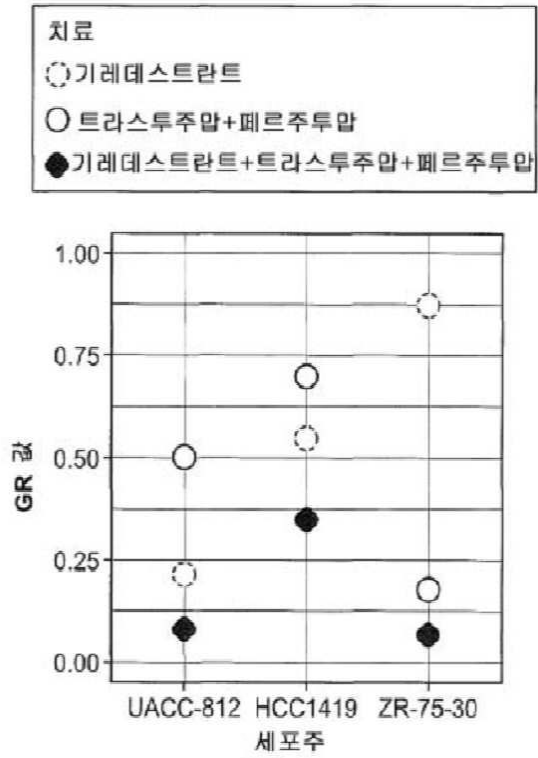
1 D I Q M T Q S P S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D V N T A V A W Y Q Q K P G K A P K 45  
 46 L L I Y S A S F L Y S G V P S R F S G S R S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q 90  
 91 H Y T P P T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L 135  
 136 L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T 180  
 181 L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (서열번호 3) 210 214

도면2b

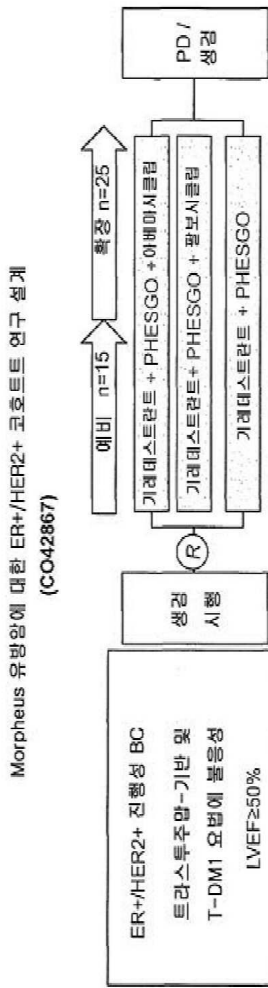
페르투주암 중쇄

1 15 30 45  
E V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H V V R Q A P G K G L  
46 60 75 90  
E W V A R I Y P T N G Y T R Y A D S V K G R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R N E D  
91 105 120 135  
T A V Y C S R W G G D G F Y A M D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S  
136 150 165 180  
K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P P V T V S M N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S  
181 195 210 225  
G L Y S L S S V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K  
226 240 255 270  
T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L N I S R T P E V T C V V V D V S  
271 285 300 315  
H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D  
316 330 345 360  
W L N G K E Y K C K V S N K A L P A F I E K F I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E  
361 375 390 405  
H T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P P E N N Y K T T P P V L D S D G  
406 420 435 449  
S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G  
(시열번호 4)

도면3



도면4





서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.